



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

공학박사 학위논문

알칸올에서의 약물의 고체-액체

평형 상거동에 대한 모델링

Modeling for Solid-Liquid
Equilibrium Phase Behavior of
Drugs in Alkanols

2014년 2월

서울대학교 대학원

공과대학 화학생물공학부

임 준 혁

국문 요약

알칸올에서의 약물의 고체-액체 평형 상거동에 대한 모델링

임 준 혁

화학생물공학부

서울대학교 대학원

실제 다수의 산업 공정에서 고체-액체 평형이 사용되고 있고 이 공정들의 정확한 설계를 위해서 상평형에 대한 정확한 지식이 필수적이지만 신뢰성 있는 고체-액체 상평형 데이터와 정확한 고체 데이터 계산 모델이 부족하다.

본 연구에서는, 순수한 용매인 에탄올, 1-프로판올, 1-부탄올, 1-펜탄올, 1-헥산올, 그리고 1-헵탄올에서 약물의 용해도를 측정하였다. 실험 결과는 NRTL, UNIQUAC, 그리고 Wilson 모델을 이용하여 계산하였다. 제시된 세 개의 활동도 계수 모델 모두 실험 데이터를 잘 재현하였다.

기존의 상태방정식과 결합되어 고체-액체 전이를 잘 나타내는 상태방정식을 개발하였다. 고체를 강하게 회합 되어 있는 물질로 보는 Heidemann과 Prausnitz의 이론을 바탕으로 하였고 회합 효과는 별도의 인력항을 도입하여 나타내었다. 이를 위해, Veytsman 통계의 확률 함수를 수정하여 확장하였다. 확장된 Veytsman 통계는 기체, 액체,

고체 모두 설명하기 위해 QLF(Quasi-chemical nonrandom Lattice Fluid model) 상태방정식에 결합되었다. 결합된 상태방정식으로 순수한 고체의 용융 압력, 승화 압력, 증기압 그리고 혼합물의 고체-액체 평형 데이터를 재현하였고 모두 좋은 상평형 결과를 나타내었다.

고체의 물성값이 부족한 문제를 해결하기 위하여 분자 모사를 이용하여 밀도와 용해도 매개변수를 예측하였다. 밀도의 경우 문헌값과 비교하여 일치하는 모사 결과를 나타내었다. 용해도 매개변수는 그룹 기여법으로 구한 값과 비교하여 더 정확한 값을 모사를 통해 얻을 수 있음을 확인하였다.

주요어 : 고체-액체 상평형, 약물, 알코올, QLF • QALF 상태방정식, Veytsman 통계, 분자 모사

학번 : 2009-21022

목차

국문 요약.....	i
목차.....	iii
그림 목차.....	v
표 목차.....	vii
1. 서론.....	1
1.1 개관.....	1
1.1.1 약물의 고체-액체 평형.....	1
1.1.2 고체 상태방정식.....	4
1.2 이 연구의 목적 및 범위.....	9
2. 고체-액체 평형의 측정 및 상관관계.....	15
2.1 실험.....	15
2.1.1 재료.....	15
2.1.2 실험 장치 및 실험 과정.....	15
2.2 결과 및 고찰.....	17
3. 고체-액체 평형에 대한 새로운 상태방정식의 개발.....	46
3.1 선행 연구 검토 및 유도.....	46
3.1.1 격자 분배 함수.....	46
3.1.2 QLF.....	49
3.1.3 QALF.....	51
3.2 Model derivation.....	53
3.2.1 매개변수 m 의 효과.....	57

3.2.2 매개변수 χ 의 효과.....	59
3.3 상태방정식 매개변수의 결정.....	59
3.4 순수한 물질의 결과 및 고찰.....	62
3.5 분자 동역학 모사를 통한 밀도의 예측.....	65
3.5.1 재료.....	73
3.5.2 방법.....	74
3.5.3 결과 및 고찰.....	76
3.6 혼합물의 결과 및 고찰.....	80
4. 결론 및 향후 과제.....	88
5. 참고 문헌.....	90
부록A. 활동도 계수 모델.....	99
부록B. 분자 동역학 모사를 통한 복잡한 물질의 용해도 매개변수의 예측	101
Abstract.....	114

그림 목차

그림 1.1	척력에 초점을 맞춘 상태방정식의 압력-밀도 그래프.....	6
그림 1.2	인력에 초점을 맞춘 상태방정식의 압력-밀도 그래프.....	7
그림 1.3	실험 논문에 대한 상평형 동향 조사 결과.....	10
그림 1.4	모델링 논문에 대한 상평형 동향 조사 결과.....	11
그림 2.1	순수한 증류수에 대한 <i>dl</i> -alanine의 용해도.....	18
그림 2.2	278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한 트리클로산의 고체-액체 평형 데이터.....	33
그림 2.3	278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한 IPBC의 고체-액체 평형 데이터.....	34
그림 2.4	278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한 살리실산의 고체-액체 평형 데이터.....	35
그림 2.5	278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한 트리클로카반의 고체-액체 평형 데이터.....	36
그림 2.6	DMol ³ 구조 최적화 계산을 수행한 트리클로카반의 구조.....	43
그림 3.1	확장된 확률 함수에서 지수 <i>m</i> 의 효과.....	55
그림 3.2	여러 <i>m</i> 에서 계산된 압력-밀도 그래프.....	58
그림 3.3	여러 χ 에서 계산된 압력-밀도 그래프.....	60
그림 3.4	메탄의 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도.....	67
그림 3.5	벤젠의 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도.....	68
그림 3.6	트리클로산의 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도.....	69
그림 3.7	IPBC의 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도.....	70
그림 3.8	살리실산의 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도.....	71
그림 3.9	트리클로카반의 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도....	72

그림 3.10 298.15 K 에서 살리실산의 초기 단위 셀의 구조와 에너지가 최소화된 단위 셀의 구조.....	75
그림 3.11 시간에 따른 Potential energy, Kinetic energy, Non-bond energy, Total energy 그래프.....	77
그림 3.12 Alkanol에 대한 트리클로산의 고체-액체 상평형 거동 계산	81
그림 3.13 Alkanol에 대한 IPBC의 고체-액체 상평형 거동 계산.....	82
그림 3.14 Alkanol에 대한 살리실산의 고체-액체 상평형 거동 계산....	83
그림 3.15 Alkanol에 대한 트리클로카반의 고체-액체 상평형 거동 계산	84
그림 B.1 트리클로산의 수소 결합 네트워크를 보여주는 trajectory frame.....	109
그림 B.2 트리클로카반의 수소 결합 네트워크를 보여주는 trajectory frame.....	110
그림 B.3 살리실산의 수소 결합 네트워크를 보여주는 trajectory frame.....	111

표 목차

표 1.1 298.15 K 과 318.15 K 사이의 살리실산의 용해도와 여러 문헌 값들과의 비교.....	12
표 2.1 순수한 증류수에 대한 <i>d</i> L-alanine의 용해도.....	19
표 2.2 278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한 트리클로산의 고체-액체 평형 데이터.....	20
표 2.3 278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한 IPBC의 고체-액체 평형 데이터.....	22
표 2.4 278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한 살리실산의 고체-액체 평형 데이터.....	24
표 2.5 278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한 트리클로카반의 고체-액체 평형 데이터.....	27
표 2.6 약물과 알코올의 물리 화학적 특성.....	30
표 2.7 트리클로산 시스템에 대한 활동도 계수 모델의 상호 작용 매개 변수와 몰 분율의 절대 평균 편차(AAD _x).....	37
표 2.8 IPBC 시스템에 대한 활동도 계수 모델의 상호 작용 매개 변수와 몰 분율의 절대 평균 편차(AAD _x).....	38
표 2.9 살리실산 시스템에 대한 활동도 계수 모델의 상호 작용 매개 변수와 몰 분율의 절대 평균 편차(AAD _x).....	39
표 2.10 트리클로카반 시스템에 대한 활동도 계수 모델의 상호 작용 매개 변수와 몰 분율의 절대 평균 편차(AAD _x).....	40
표 2.11 DMol ³ 에너지 계산으로 구한 다양한 트리클로카반 구조의 전체 에너지.....	44
표 3.1 QLF와 QLF-Solid의 비교.....	63

표 3.2 QALF와 QLF-Solid의 비교.....	64
표 3.3 약물의 매개변수 및 오차.....	66
표 3.4 298.15 K 에서 순수한 알코올의 실험 밀도와 분자 동역학 모사로 구한 밀도의 비교 (g/cm^3).....	78
표 3.5 298.15 K 에서 약물의 실험 밀도와 분자 동역학 모사로 구한 밀도의 비교 (g/cm^3).....	79
표 3.6 Alkanol에 대한 약물의 고체-액체 상평형 거동 계산의 오차....	85
표 3.7 다른 그룹의 실험 데이터에 대한 활동도 계수 모델과 QLF-Solid 상태방정식의 비교.....	86
표 B.1 그룹 기여법으로 구한 순수한 알코올의 용해도 매개변수 ($\text{MPa}^{0.5}$).....	104
표 B.2 그룹 기여법으로 구한 약물의 용해도 매개변수 ($\text{MPa}^{0.5}$).....	105
표 B.3 그룹 기여법과 분자 동역학 모사로 구한 순수한 알코올의 용해도 매개변수의 비교 ($\text{MPa}^{0.5}$).....	106
표 B.4 그룹 기여법과 분자 동역학 모사로 구한 약물의 용해도 매개변수의 비교 ($\text{MPa}^{0.5}$).....	107
표 B.5 알코올의 전체 용해도 매개변수에 대한 정전기적 상호작용 (δ_{elec})과 반 데르 발스 상호작용 (δ_{vdW})의 기여 ($\text{MPa}^{0.5}$).....	112
표 B.6 약물의 전체 용해도 매개변수에 대한 정전기적 상호작용 (δ_{elec})과 반 데르 발스 상호작용 (δ_{vdW})의 기여 ($\text{MPa}^{0.5}$).....	113

1. 서론

1.1 개관

1.1.1 약물의 고체-액체 평형

오늘날, 약물의 중요성, 특히 항세균제의 중요성은 많은 산업 공정들, 그중에서도 생필품과 화장품 공정에서 항세균제의 다양한 애플리케이션에 의해 잘 알려져 있다. 트리클로산(2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether, Chemical Abstract Service Registry Number 3380-34-5)은 지질 생합성을 차단하여 박테리아의 성장을 억제하는 항세균제 및 항진균제이다[1]. 이 항균제는 기본 또는 보조 활성제로서 다수의 액체 세제, 주방용품, 가정과 병원에서 사용하는 액체 손 비누, 탈취제, 화장품, 크림, 로션, 치약과 같은 가정 및 개인 생활용품과 건강관리 제품에 30년 이상 사용되고 있다[2]. IPBC(Iodopropynyl butylcarbamate, Chemical Abstract Service Registry Number 55406-53-6)는 원래 나무와 페인트 산업에서 사용되는 수용성 방부제이다[3, 4]. 하지만 현재는 비듬 방지제, 살균제와 같이 화장품 및 제약 분야에서 널리 사용되고 있다[5-7]. 특히, 가려움증 및 피부염과 같은 피부 질환을 일으킬 효모와 *malassezia*에 대응해 활성화되는 특징이 있다. 살리실산(2-hydroxy benzoic acid, Chemical Abstract Service Registry Number 69-72-7)은 결정성 분말로 존재하고 완전히 포화된 경우 순수한 살리실산의 pH 값은 2.4이다. 그리고 내생 식물의 성장 조절제로서 식물의 성장에 영향을 미치는 식물의 신진대사 및 생리적 반응을 일으킨다. 이러한 식물 대사에 대한 다양한 조절 역할 때문에

살리실산은 강력한 식물성 호르몬으로 알려져 있다[8, 9]. 또한, 종자 발아, 과일 수확량, 산열 식물의 개화[10], 이온 흡수 및 이동[11], 광합성 속도, 기공 전도 및 증산[12]에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 트리클로카반(3,4,4'-trichlorocarbanilide, Chemical Abstract Service Registry Number 101-20-2)은 화장품, 소비자 건강 제품[13, 14]과 가정용 제품[15, 16]에 널리 사용되는 항균성 및 항진균성을 가진 합성 물질이다. 트리클로카반의 분자 특성에 의해 pH 11 아래에서는 이온화되지 않는다[17].

고체-액체 상평형 데이터는 재결정화, 정제와 같은 많은 화학 공정에서 중요한 정보를 제공한다. 이러한 화학 공정 과정에서, 실제 농도와 포화 용해도의 차이는 결정 크기 분포 및 여과에 영향을 미치는 핵 생성, 결정 형태, 성장 및 응집 현상에 대한 원동력(driving force)이다. 그래서, 다양한 용매에서의 용해도는 결정화 공정에서 중요한 자료로 사용된다. 또한, 약물은 다양한 용매에서 결정화를 통해 정제되고 결정화는 용해도에 영향을 받는다. 따라서 다양한 용매에서의 용해도에 대한 정보는 정제를 포함한 산업 애플리케이션에서 매우 중요한 역할을 한다. 여러 가지 유기 용매에 대한 약물의 용해도 데이터는 존재하지만, 순수한 알코올 용매에 대한 약물의 용해도 데이터는 제한적인 것이 사실이다[18-29].

포화 용액의 농도는 계기 분석 방법[30], 레이저 기법[31, 32], 그리고 중량 분석 방법[33]에 의해 측정할 수 있다. 계기 분석 방법의 예로는 자외선(UV) 흡광 분광법과 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 방법이 있다. 이 방법은 용해도가 낮은 시스템에 적용 가능하다는 장점이 있다. 레이저 기법은 데이터를 빨리 얻을 수 있다는 장점이

있지만, 평형에 도달했는지를 확인하기가 어렵다는 단점이 있다. 특히, 유제(emulsion)를 생성하는 시스템은 측정하기가 어렵다. 중량 분석 방법의 장점은 간단하고 신뢰성 있는 데이터를 얻을 수 있다는 점이다. 그러나 이 방법은 용해도가 어느 정도 높은 시스템에 적용할 수 있다.

1.1.2 고체 상태방정식

상태방정식은 순수한 물질의 상평형에 대한 정보를 제공한다. 이 과정에서 분자에 작용하는 전체 힘은 인력, 척력과 같은 여러 기여로 나눌 수 있다고 가정한다[34]. 이러한 기여는 기체, 액체, 고체 세 가지 상 모두에서 일반적으로 작용하기 때문에, 상태방정식은 기존의 기체-액체 전이 외에 고체-액체 전이에도 기본적으로 적용할 수 있다. 그러나 연속 공정의 특성상 기체와 액체가 고체보다 공정 장치 사이의 이동이 더 쉬워 화학 원료로서 더 바람직한 형태이기 때문에, 기체-액체 전이의 모델링에 주로 초점이 맞추어지고 있다[35-37].

고체상은 상태방정식 개발에 상대적으로 적은 관심을 받고 있지만, 다수의 화학 공정에서 고순도 제품 및 특수 화학제품의 분리와 회수에 고체-액체 그리고 고체-기체 평형을 사용한다. 실제로, 침출과 결정화는 고체와 액체의 상평형에 기반을 두고 있고 초임계 유체를 이용한 추출은 고체와 기체의 상평형에 기반을 두고 있다[38]. 이 공정들의 정확한 설계를 위해서는 상평형에 대한 정확한 지식이 필요하며, 이는 열역학 모델들이 제공할 수 있다. 활동도 계수 모델은 일반적으로 혼합물의 고체-액체 평형을 모델링하는데 사용되었다[39]. 그러나 이 방법은 주로 저압 시스템에 사용 가능하고 단순 공용계를 설명하기 위해 또 다른 변수가 필요하다는 단점이 있다[40]. 한편, 고체-유체 평형에 적용 가능한 상태방정식의 개발은 아직 초기 단계에 있다. 몇 안 되는 엔지니어링 기반의 상태방정식[41-46]과 이론 기반의 상태방정식[47-50]이 기체, 액체, 그리고 고체상에서 개발되었다.

어떤 요인에 의해 고체-유체 전이가 일어나는지에 따라, 척력에

초점을 맞춘 상태방정식과 인력에 초점을 맞춘 상태방정식 두 그룹으로 나눌 수 있다. 전자[51-53]는 척력이 고체의 규칙적인 정렬 구조를 만드는 중요한 역할을 한다는 것을 분자 모사를 통해 보였다. Yokozeki[45]는 척력에 의해 액체와 고체에 각각 하나씩 부피 극한을 가지는 수정된 반 데르 발스 상태방정식을 제안하였다(그림 1.1). 이 상태방정식은 순수한 유체의 기체, 액체, 그리고 고체상의 체적 특성을 잘 설명함을 보여 다양한 고체-유체 상선도(phase diagram)를 설명하는데 사용되었다[54-57]. 하지만 이 방법은 다른 잘 알려진 척력 파츠[58, 59]로 확장되게 되면 척력항이 반 데르 발스 상태방정식의 척력항보다 더 복잡해지기 때문에 어려움이 발생할 수 있다.

후자[41-43, 60]는 강한 인력에 의해 고체 분자들이 서로 가까이 붙어있고 그 형태를 유지한다고 가정한다. 그림 1.2를 보면, 고체-액체 전이가 압력-밀도 등온그래프에서 기체-액체 전이 루프 옆의 또 다른 연속적인 S 자형 루프에 의해 나타난다. Wenzel과 Schmidt[41]는 Redlich-Kwong 상태방정식에 강한 인력항을 추가하였고, 이 결합된 상태방정식이 10가지 유기 물질의 용융 압력, 승화 압력, 그리고 증기압을 재현할 수 있는 것을 보였다. 이 방법의 이론적 배경은 Heidemann과 Prausnitz[60]가 제공하였다. 상태방정식에 화학 이론을 결합함으로써, 회합이 밀도가 높은 지역에서 고체와 같은 상을 만든다는 것을 알아냈다. Lang과 Wenzel[42]은 이 이론을 따랐지만, 고체는 monomer와 r-mer(40까지)의 혼합물로 모델링 하였다. 따라서 등온선에 S 자형 루프를 도입하는 대신, 고체와 유체 사이의 화학 평형을 계산함으로써 상평형을 측정하였다. 이 모델은 순수한 물질과 혼합물에 대해서 좋은 결과를 보여주었지만, 주어진 압력에서 정확한

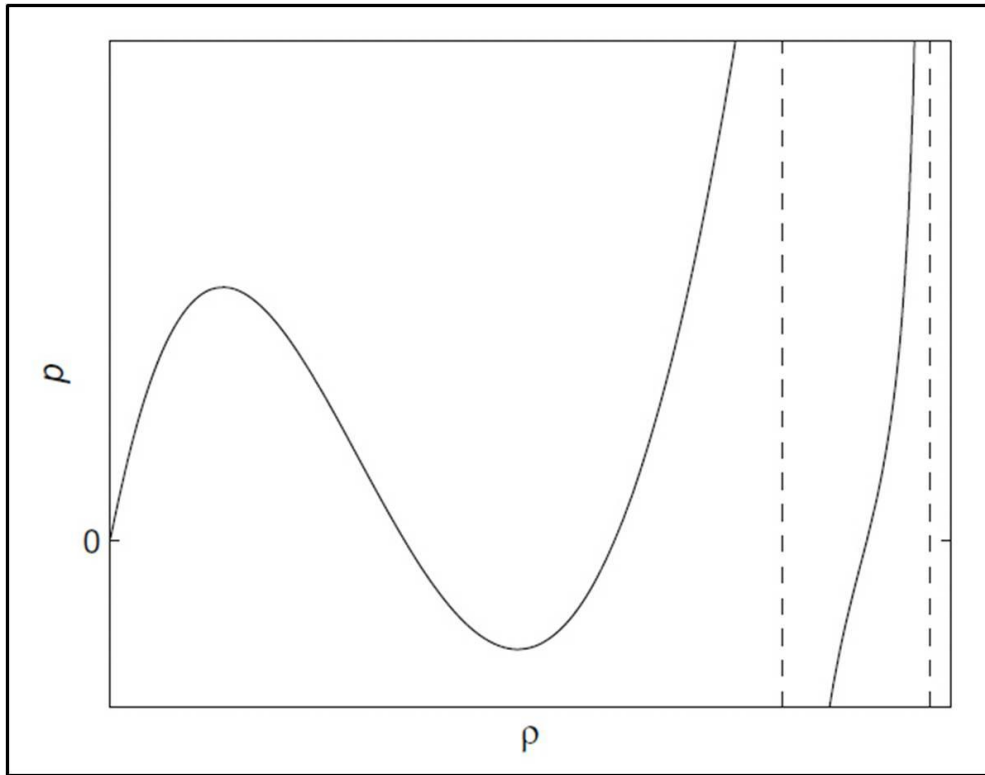


그림 1.1 척력에 초점을 맞춘 상태방정식의 압력-밀도 그래프

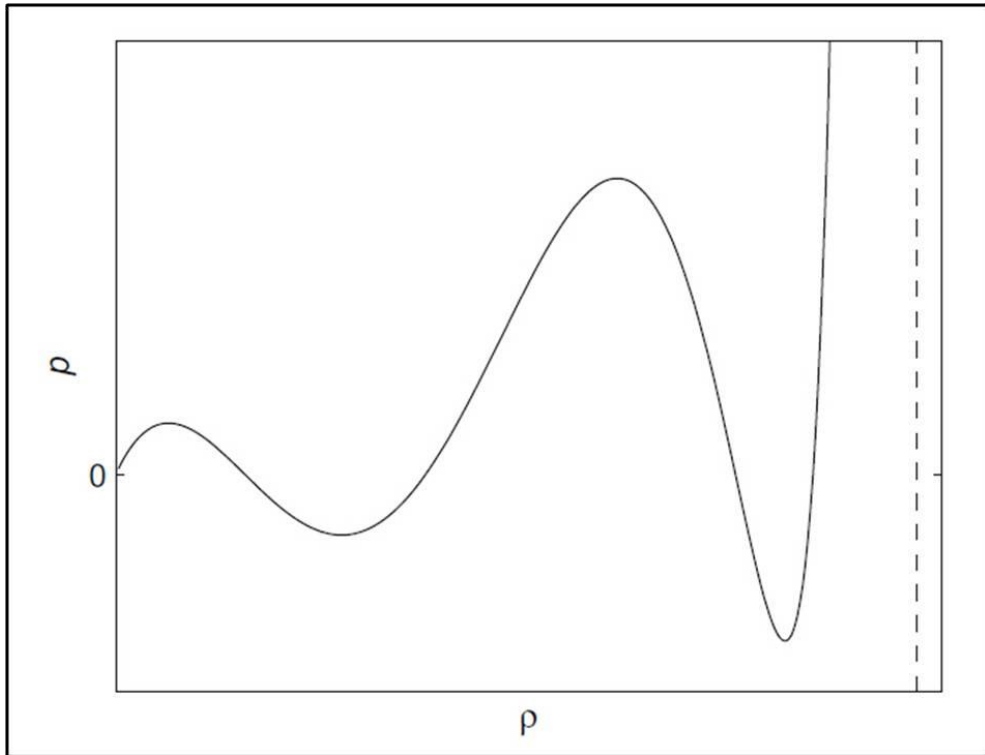


그림 1.2 인력에 초점을 맞춘 상대방정식의 압력-밀도 그래프

밀도를 찾기 위해 비선형 방정식을 풀어야만 하기 때문에 원래의 Wenzel 방법[41] 보다 더 많은 계산 시간이 필요하다.

1.2 이 연구의 목적 및 범위

고체는 용매를 이용한 결정화에 의해 정제가 되고 결정화는 용해도에 의존하기 때문에 고체의 평형 데이터는 추출, 정제와 같은 분리 공정 설계의 기초자료로서 매우 큰 가치를 지닌다. 또한, 적절한 용매의 선택에서부터 불순물에 의해 파이프 라인이 막히는 plugging과 같이 자주 발생하는 산업 문제들의 원인 분석 및 해결에 이르기까지 다양한 영역에서 중요한 역할을 하고 있다. 또한, 최근 이슈가 되고 있는 생체물질들이 고체의 형태를 띠고 있기 때문에 고체 연구에 대한 필요성은 앞으로 더욱 증가할 것으로 예상된다. 그러나 고체에 대한 연구는 기체와 액체에 비해 상대적으로 많이 이루어지지 못한 것이 사실이다.

그림 1.3, 1.4는 연구실에서 자체적으로 2009년에서 2011년까지 FPE(Fluid Phase Equilibria), JCED(Journal of Chemical & Engineering Data), JCT(Journal of Chemical Thermodynamics)에 게재된 ‘equilibria’ 또는 ‘equilibrium’을 포함하는 모든 논문에 대해 상평형 동향을 조사한 자료이다. 그림 1.3을 보면, 실험 논문에 대하여 고체-액체 평형이 기체-액체 평형에 비해 게재된 논문 편수가 확연히 적음을 알 수 있다. 전체로 보면 8대 2의 비율을 나타내고 있다. 그림 1.4에 나타나 있는 모델링 논문에서도 비슷한 경향을 보이는데 이 역시 8대 2 정도의 비율임을 알 수 있다.

이렇듯 고체의 평형 데이터가 화학 산업에서 가지는 중요성에도 불구하고, 지금까지의 상평형 연구는 기체와 액체를 다루는 것이 대부분이었다. 그리고 표 1.1을 통해 알 수 있듯이, 자료가 있다고 해도

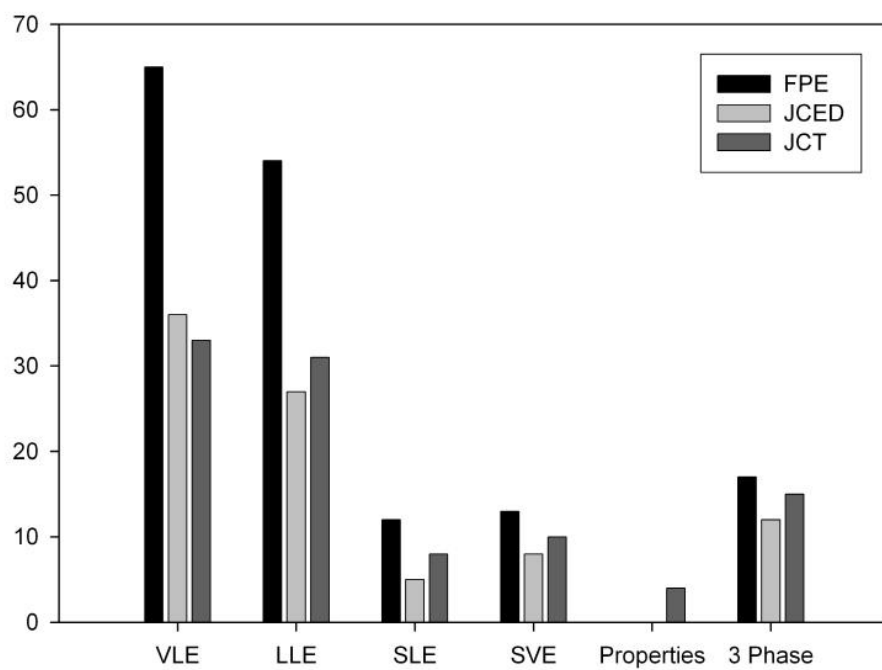


그림 1.3 실험 논문에 대한 상평형 동향 조사 결과

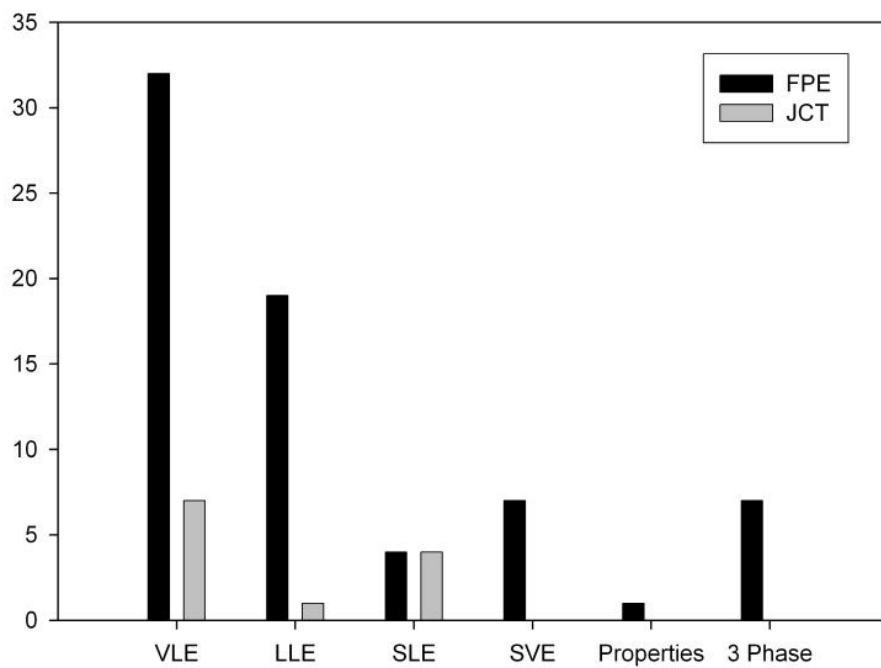


그림 1.4 모델링 논문에 대한 상평형 동향 조사 결과

표 1.1 298.15 K 과 318.15 K 사이의 살리실산의 용해도와 여러 문헌 값들과의 비교

solvent	T / K	Mole Fraction, x_1			
		this work	Shalmashi [64]	Matsuda [65]	De Fina [66]
ethanol	298.15	0.1455	0.1386	0.1450	–
	303.15	0.1566	0.1562	–	–
	308.15	0.1697	0.1728	–	–
	313.15	0.1821	0.1854	–	–
	318.15	0.1969	0.1993	–	–
1-propanol	298.15	0.1428	–	–	0.1636
1-butanol	298.15	0.1484	–	–	0.1646
1-pentanol	298.15	0.1550	–	–	0.1611

각 논문마다 값이 달라 신뢰할만한 가용 데이터가 제한적인 것이 사실이었다.

정확한 상태방정식을 사용하여 열역학적 물성들과 상평형에 대하여 예측하는 것은 화학 및 그와 관련된 산업에서 중요한 문제이다. 그리고 이는 상태방정식을 이용한 정확한 예측을 통해 해결할 수 있다. 또한, 최근 초저온 및 초고압 등 극한 상태에서의 조업이 증가하고 있고, 다양한 물질 그리고 회합하는 시스템을 포함하는 보다 복잡하고 거대화된 공정들의 요구 또한 증가하고 있다. 이에 따라 비교적 적용범위가 넓고 다양한 종류의 물질에 적용 가능한 상태방정식과 분자 모사에 대한 연구의 필요성은 더욱더 증대되고 있다고 할 수 있다.

이런 관점에서 봤을 때, 이 연구의 목적은 첫 번째로 신뢰성 있는 정확한 고체 상평형 실험 데이터를 얻고 두 번째로 이를 정확히 표현할 수 있는 상태방정식의 개발 및 그 매개변수의 제안, 마지막으로 분자 모사를 이용한 부족한 데이터의 정확한 예측이라고 할 수 있다.

이를 위하여, 2장에서는 순수한 용매인 에탄올, 1-프로판올, 1-부탄올, 1-펜탄올, 1-헥산올, 그리고 1-헵탄올에서 약물의 용해도를 측정하였다. 실험 온도 범위는 278.15 K ~ 318.15 K, 실험 압력은 대기압이었다. 용해도는 평형에 도달한 포화 용액을 건조시킨 후 중량 분석 방법을 이용하여 측정하였다. 실제로 실험을 진행하기 전, 실험 장치 및 실험 절차의 유효성을 확인하기 위해, 물에 대한 *D*-alanine의 용해도를 측정하여 문헌값과 비교하였다. 또한, 실험 결과는 NRTL[61], UNIQUAC[62], 그리고 Wilson[63] 모델을 이용하여 계산하였다. 3장에서는 기존의 상태방정식과 결합되어 고체-액체 전이를 잘 나타내는 상태방정식을 개발하였다. 본 연구에서는 기존의 기체-액체

상평형 매개변수를 값의 변화 없이 그대로 이용하여 고체 상평형을 계산할 수 있고 반 데르 발스 식이 아닌 다른 상태방정식에 적용하기가 상대적으로 용이하다는 점에 초점을 맞추어 고체를 강하게 회합 되어 있는 물질로 보는 Heidemann과 Prausnitz의 이론을 바탕으로 하였고 회합 효과는 별도의 인력항[41]을 도입하여 나타내었다. 이를 위해, Veytsman 통계[67]의 확률 함수를 수정하여 확장하였다. 확장된 Veytsman 통계는 기체, 액체, 고체 모두 설명하기 위해 QLF(Quasi-chemical nonrandom Lattice Fluid model) 상태방정식[68]에 결합되었다.

2. 고체-액체 평형의 측정 및 상관관계

2.1 실험

2.1.1 재료

에탄올(ethanol, min. 99.9 %), 1-프로판올(1-propanol, min. 99.9 %), 1-부탄올(1-butanol, min. 99.7 %), 1-펜탄올(1-pentanol, min. 99.0 %), 1-헥산올(1-hexanol, min. 99.0 %), *dl*-alanine(*dl*-alanine, min. 99.0 %), 트리클로카반(triclocarban, min. 99.0 %)은 Sigma Aldrich(세인트루이스, 미주리, 미국)에서 구매하였다. 1-헵탄올(1-heptanol, min. 98.0 %)은 Tokyo Chemical Industry(동경, 일본)에서 구매하였다. 트리클로산(triclosan, min. 99.0 %), IPBC(min. 99.0 %)는 KCI(주)(서울, 대한민국)에서 구매하였다. 살리실산(Salicylic acid, min. 99.0 %)은 삼전화학(주)(서울, 대한민국)에서 구매하였다. 물은 이온교환기를 통과시키고 사용하기 전에 증류하였다. 물을 제외한 다른 모든 화학 물질은 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

2.1.2 실험 장치 및 실험 과정

약물과 *dl*-alanine의 용해도는 외부 항온조가 설치되어 있는 고체-액체 평형 측정 장치에서 278.15 K 부터 318.15 K 까지 대기압에서 측정하였다. 측정된 압력의 확장 불확도 수치는 0.0360 bar 이다. 확장 불확도는 약 95 %의 신뢰 수준을 보여주는 포함 인자 $k = 2$ 를 곱한 표준 불확도를 기반으로 한다[69]. 이 논문에 보고 된 모든 확장

불확도는 위에서 언급한 방법과 같은 방법을 사용하여 계산하였다. 장치의 실험 온도는 항온조를 이용하여 ± 0.05 K 내에서 유지되었고 디지털 온도계(1502A/5618B)를 사용하여 측정하였다. 측정된 온도의 확장 불확도 수치는 0.01 K 이다. 50 mL 유리 튜브 안의 과포화 용액은 최소 48시간 이상 자석 교반기로 교반되었다. 그런 다음, 주사기(10 mL)와 필터(PTFE, 0.2 μ m)를 사용하여 맑은 포화 용액 샘플을 얻었다. 여과된 맑은 포화 용액 샘플의 무게는 분석용 저울(EPG 214)을 사용하여 측정하였다. 측정된 무게의 확장 불확도 수치는 0.0002 g 이다. 각 용액 샘플은 모든 용매를 증발시키기 위하여 최소 7일 이상 진공 오븐에서 건조되었다. 남아있는 용매가 없다는 것을 확인하기 위해 건조 과정 동안 샘플의 무게가 변하지 않을 때까지 반복해서 무게를 측정하였다. 샘플에서 모든 용매가 증발되었을 때, 최종적으로 샘플의 무게를 측정하였다. 용해도 실험은 실험 결과의 신뢰성을 향상시키기 위해 모든 데이터 포인트에 대해 3번 이상 실행하였다. 용매 1 kg 당 용질의 몰수로 표현되는 몰랄 농도 (m_1)와 몰 분율 (x_1)은 다음의 식을 통하여 구했다.

$$m_1 / (mol \cdot kg^{-1}) = \frac{1000(W_1 / M_1)}{W_2} \quad (2.1)$$

$$x_1 = \frac{W_1 / M_1}{W_1 / M_1 + W_2 / M_2} \quad (2.2)$$

W_1 과 W_2 는 각각 용질과 용매의 질량을 나타낸다. M_1 과 M_2 는 각각 용질과 용매의 몰 질량을 나타낸다.

2.2 결과 및 고찰

본격적인 실험에 앞서, 고체-액체 평형 측정 장치와 실험 절차의 신뢰성을 확인하기 위해 278.15 K 부터 328.15 K 까지의 온도 범위에서 물에 대한 *D*-alanine의 용해도를 측정하였다. *D*-alanine은 가격이 저렴하고 구하기가 용이하며 비교 자료로 사용할 수 있는 다양한 실험 데이터가 많기 때문에 용해도 측정의 기준 물질로 선택하였다. 각 실험 온도에서, 실험 결과를 다른 여러 문헌들[70-75]의 연구와 비교하였고 이를 그림 2.1과 표 2.1에 나타내었다. *D*-alanine 용해도 데이터는 여러 문헌의 연구 결과와 일치함을 알 수 있고, 이를 통해 고체-액체 평형 측정 장치와 실험 절차를 신뢰할 수 있음을 알 수 있다.

278.15 K 에서 318.15 K 까지의 온도 범위에서 여섯 가지 순수한 알코올(에탄올, 1-프로판올, 1-부탄올, 1-펜탄올, 1-헥산올, 그리고 1-헵탄올)에 대한 약물(트리클로산, IPBC, 살리실산, 트리클로카반)의 실험 용해도 데이터는 표 2.2, 2.3, 2.4, 2.5에 나타내었다. 실험 데이터 포인트에 대한 확장 불확도 역시 각 표에 함께 나타내었다.

약물의 용융 온도와 융합 엔탈피는 시차 주사 열량계(Differential Scanning Calorimeter, TA instrument Q100)를 사용하여 직접 측정하였다. 약물과 알코올의 반 데르 발스 부피, 반 데르 발스 면적, 그리고 액체 몰 부피는 DIPPR 801 데이터 베이스[76]에서 구하였다. 약물과 알코올의 물리 화학적 특성은 표 2.6에 제시하였다.

이번 연구에서, 고체-액체 상평형의 경우 액체상은 용매와 용존 용질의 혼합물이고 고체상인 약물은 용매 분자 없이 순수한 결정을 형성하는 것으로 가정하였다. 고체-액체 상평형 이론과 위에서 언급한

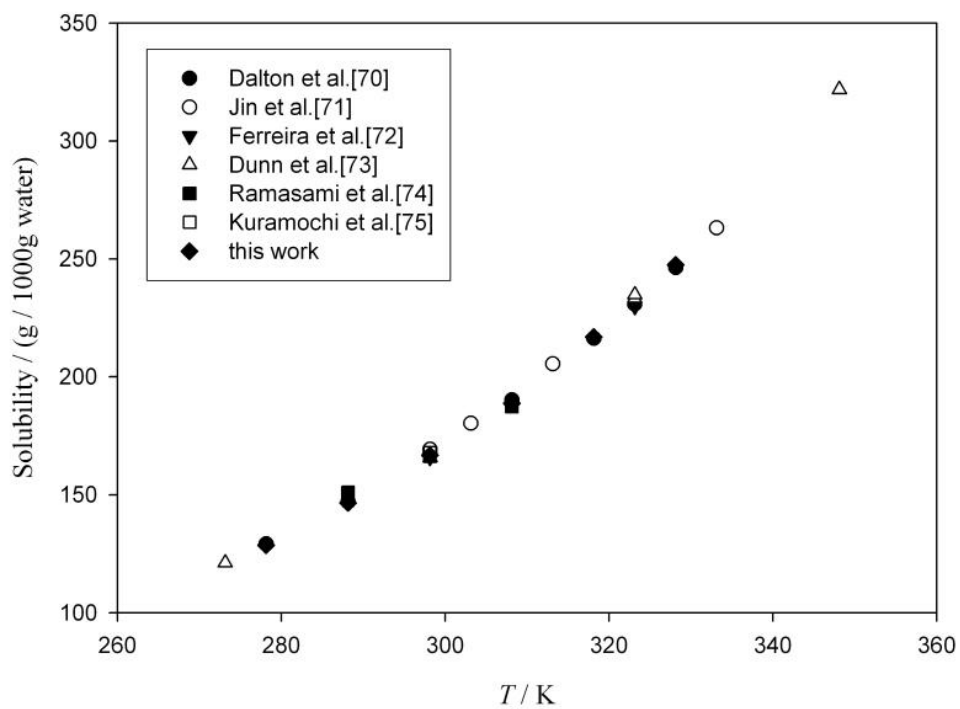


그림 2.1 순수한 증류수에 대한 *dl*-alanine의 용해도

표 2.1 순수한 증류수에 대한 *dl*-alanine의 용해도

T / K	Dalton [70]	Jin [71]	Ferreira [72]	Dunn [73]	Ramasami [74]	Kuramochi [75]	this work
(g/kg solvent)							
273.15	–	–	–	121.1	–	–	–
278.15	129.1	–	–	–	–	–	128.68
288.15	146.9	–	–	–	151.0	–	146.64
298.15	167.2	169.3	165.8	165.8	166.3	167.8	166.78
303.15	–	180.3	–	–	–	–	–
308.15	190.2	–	–	–	187.4	–	188.78
313.15	–	205.5	–	–	–	–	–
318.15	216.4	–	–	–	–	–	216.85
323.15	–	230.8	229.8	234.8	–	–	–
328.15	246.3	–	–	–	–	–	247.50
333.15	–	263.2	–	–	–	–	–
348.15	–	–	–	321.8	–	–	–

표 2.2 278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한
트리클로산의 고체-액체 평형 데이터

alcohols	T (K)	Molality (mol/kg)	Expanded Uncertainty ^a	Mole Fraction	Expanded Uncertainty ^a
ethanol	278.15	7.435		0.255	
	288.15	10.531		0.327	
	298.15	15.920	0.052	0.423	0.014
	308.15	26.899		0.553	
	318.15	59.771		0.734	
1-propanol	278.15	5.972		0.264	
	288.15	8.516		0.339	
	298.15	12.769	0.037	0.434	0.012
	308.15	21.416		0.563	
	318.15	48.205		0.743	
1-butanol	278.15	5.064		0.273	
	288.15	7.178		0.347	
	298.15	10.932	0.024	0.448	0.010
	308.15	18.362		0.576	
	318.15	40.272		0.749	
1-pentanol	278.15	4.440		0.281	
	288.15	6.333	0.016	0.358	0.009

	298.15	9.546		0.457	
	308.15	16.073		0.586	
	318.15	35.931		0.760	
1-hexanol	278.15	3.958		0.288	
	288.15	5.756		0.370	
	298.15	9.036	0.015	0.480	0.008
	308.15	15.341		0.611	
	318.15	32.972		0.771	
1-heptanol	278.15	3.702		0.301	
	288.15	5.358		0.384	
	298.15	8.317	0.014	0.491	0.007
	308.15	14.008		0.619	
	318.15	30.545		0.780	

표 2.3 278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한
IPBC의 고체-액체 평형 데이터

alcohols	T (K)	Molality (mol/kg)	Expanded Uncertainty ^a	Mole Fraction	Expanded Uncertainty ^a
ethanol	278.15	2.222		0.093	
	288.15	3.616		0.143	
	298.15	5.947	0.008	0.215	0.005
	308.15	10.774		0.332	
	318.15	21.504		0.498	
1-propanol	278.15	1.563		0.086	
	288.15	2.524		0.132	
	298.15	4.227	0.005	0.203	0.004
	308.15	7.713		0.317	
	318.15	15.643		0.485	
1-butanol	278.15	1.190		0.081	
	288.15	1.938		0.126	
	298.15	3.214	0.004	0.192	0.003
	308.15	5.889		0.304	
	318.15	11.997		0.471	
1-pentanol	278.15	0.933		0.076	
	288.15	1.500	0.004	0.117	0.002

	298.15	2.560		0.184	
	308.15	4.770		0.296	
	318.15	9.678		0.460	
1-hexanol	278.15	0.733		0.070	
	288.15	1.199		0.109	
	298.15	2.012	0.003	0.171	0.002
	308.15	3.793		0.279	
	318.15	8.105		0.453	
1-heptanol	278.15	0.564		0.061	
	288.15	0.920		0.097	
	298.15	1.574	0.003	0.155	0.002
	308.15	3.026		0.260	
	318.15	6.749		0.440	

표 2.4 278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한
살리실산의 고체-액체 평형 데이터

alcohols	T / K	Molality, $m_1 /$ (mol/kg)	Expanded Uncertainty ^a	Mole Fraction, x_1	Expanded Uncertainty ^a
ethanol	278.15	2.638		0.1084	
	283.15	2.873		0.1169	
	288.15	3.114		0.1255	
	293.15	3.409		0.1358	
	298.15	3.695	0.005	0.1455	0.0008
	303.15	4.030		0.1566	
	308.15	4.437		0.1697	
	313.15	4.834		0.1821	
	318.15	5.320		0.1969	
1-propanol	278.15	1.883		0.1017	
	283.15	2.073		0.1108	
	288.15	2.277		0.1204	
	293.15	2.517	0.003	0.1314	0.0007
	298.15	2.772		0.1428	
	303.15	3.035		0.1543	
	308.15	3.360		0.1680	

	313.15	3.667		0.1806	
	318.15	4.056		0.1960	
1-butanol	278.15	1.605		0.1063	
	283.15	1.768		0.1158	
	288.15	1.936		0.1255	
	293.15	2.137		0.1367	
	298.15	2.350	0.002	0.1484	0.0005
	303.15	2.563		0.1597	
	308.15	2.835		0.1736	
	313.15	3.090		0.1863	
	318.15	3.398		0.2012	
1-pentanol	278.15	1.442		0.1128	
	283.15	1.587		0.1227	
	288.15	1.730		0.1323	
	293.15	1.908		0.1440	
	298.15	2.081	0.003	0.1550	0.0005
	303.15	2.263		0.1663	
	308.15	2.493		0.1802	
	313.15	2.693		0.1919	
	318.15	2.941		0.2059	

1-hexanol	278.15	1.289		0.1163	
	283.15	1.422		0.1269	
	288.15	1.550		0.1367	
	293.15	1.670		0.1458	
	298.15	1.842	0.004	0.1584	0.0005
	303.15	1.992		0.1691	
	308.15	2.177		0.1820	
	313.15	2.371		0.1950	
	318.15	2.585		0.2089	
1-heptanol	278.15	1.143		0.1172	
	283.15	1.263		0.1280	
	288.15	1.374		0.1377	
	293.15	1.500		0.1485	
	298.15	1.644	0.006	0.1604	0.0006
	303.15	1.780		0.1714	
	308.15	1.949		0.1846	
	313.15	2.110		0.1969	
	318.15	2.291		0.2102	

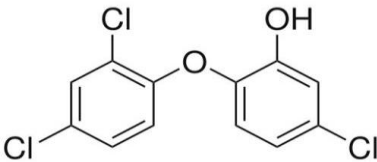
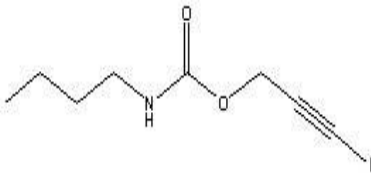
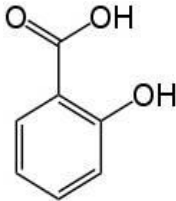
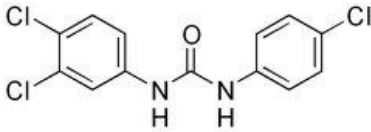
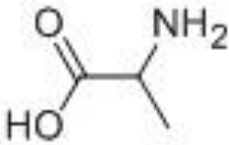
표 2.5 278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한
트리클로카반의 고체-액체 평형 데이터

alcohols	$T(K)$	Mole Fraction	Expanded Uncertainty
ethanol	278.15	0.000491	0.000016
	283.15	0.000663	
	288.15	0.000884	
	293.15	0.001172	
	298.15	0.001527	
	303.15	0.001985	
	308.15	0.002574	
	313.15	0.003276	
	318.15	0.004172	
1-propanol	278.15	0.000669	0.000020
	283.15	0.000887	
	288.15	0.001198	
	293.15	0.001563	
	298.15	0.002043	
	303.15	0.002635	
	308.15	0.003402	

	313.15	0.004290	
	318.15	0.005471	
1-butanol	278.15	0.001004	
	283.15	0.001355	
	288.15	0.001746	
	293.15	0.002251	
	298.15	0.002883	0.000025
	303.15	0.003655	
	308.15	0.004630	
	313.15	0.005785	
	318.15	0.007208	
1-pentanol	278.15	0.001574	
	283.15	0.002025	
	288.15	0.002539	
	293.15	0.003205	0.000030
	298.15	0.003976	
	303.15	0.004910	
	308.15	0.006081	
	313.15	0.007430	

	318.15	0.009062	
1-hexanol	278.15	0.002268	
	283.15	0.002807	
	288.15	0.003454	
	293.15	0.004238	
	298.15	0.005112	0.000035
	303.15	0.006206	
	308.15	0.007502	
	313.15	0.008981	
	318.15	0.010789	
1-heptanol	278.15	0.003046	
	283.15	0.003637	
	288.15	0.004410	
	293.15	0.005251	
	298.15	0.006315	0.000039
	303.15	0.007502	
	308.15	0.008959	
	313.15	0.010510	
	318.15	0.012456	

표 2.6 약물과 알코올의 물리 화학적 특성

Molecular structure	M (g/mol)	$\Delta_{\text{fus}}H$ (kJ/mol)	T_{fus} (K)
 (triclosan)	289.542	17.749	331.05
 (IPBC)	281.07	22.677	341.41
 (salicylic acid)	138.1	24.6	431.8
 (triclocarban)	315.58	41.94	528.20
 (dl-alanine)	89.09		

Substance	r	q	v (m ³ /kmol)
triclosan	8.812	6.412	0.194
IPBC	7.837	6.380	0.242
salicylic acid	4.687	3.648	0.120
triclocarban	10.064	7.516	0.220
ethanol	2.105	1.972	0.059
1-propanol	2.780	2.512	0.075
1-butanol	3.454	3.048	0.092
1-pentanol	4.129	3.592	0.109
1-hexanol	4.803	4.132	0.125
1-heptanol	5.477	4.672	0.142

가정에 따라 순수한 용매에 대한 고체 용해도의 온도 의존성은 다음과 같이 표현된다[77].

$$\ln(x_1\gamma_1) = \frac{\Delta_{fus}H}{RT} \left(\frac{T}{T_m} - 1 \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \left(1 - \frac{T_m}{T} + \ln\left(\frac{T_m}{T}\right) \right) \quad (2.3)$$

T 는 실험 온도, R 은 이상 기체 상수, x_1 은 액체상에서 고체의 용해도, γ_1 은 액체상에서 고체의 활동도 계수, $\Delta_{fus}H$ 는 순수한 고체의 융합 몰 엔탈피, T_m 은 순수한 고체의 녹는점, ΔC_p 는 고체의 열용량의 변화량을 나타낸다. 식 2.3에서, 녹는점에서의 ΔC_p 는 0으로 둘 수 있는데, 이는 용해도를 추정할 때 일반적으로 사용되는 가정이다[77, 78]. 이 가정은 경험적인 관찰을 기반으로 한다. 따라서 위 식의 단순화된 형태는 다음과 같다.

$$\ln(x_1\gamma_1) = \frac{\Delta_{fus}H}{RT} \left(\frac{T}{T_m} - 1 \right) \quad (2.4)$$

이번 연구에서, 여섯 가지 순수한 알코올에 대한 약물의 실험 용해도 데이터는 NRTL, UNIQUAC, 그리고 Wilson과 같은 세 가지 활동도 계수 모델로 계산하였다. 세 가지 활동도 모델에 대한 설명은 부록A에 제시하였다.

계산 결과는 실험 데이터와 비교하기 위해 함께 그림 2.2, 2.3, 2.4, 2.5에 나타내었다. 세 활동도 계수 모델의 상호 작용 매개 변수의 값과 물 분율의 절대 평균 편차 (AAD_x)는 표 2.7, 2.8, 2.9, 2.10에 나타내었다. AAD_x는 다음과 같이 정의된다.

$$AAD_x = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \left| \frac{x_{1,j}^{exp} - x_{1,j}^{calc}}{x_{1,j}^{exp}} \right| \quad (2.5)$$

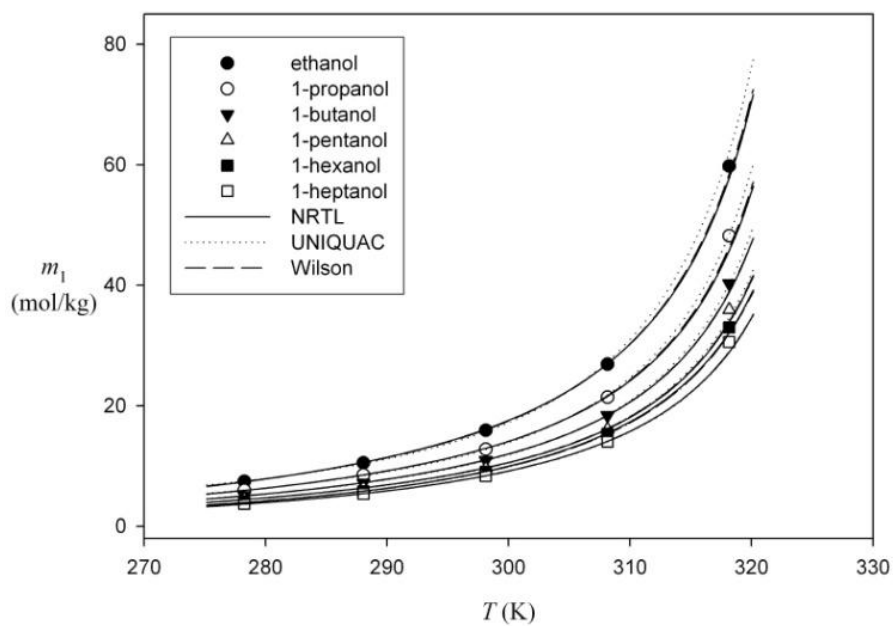


그림 2.2 278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한 트리클로산의 고체-액체 평형 데이터

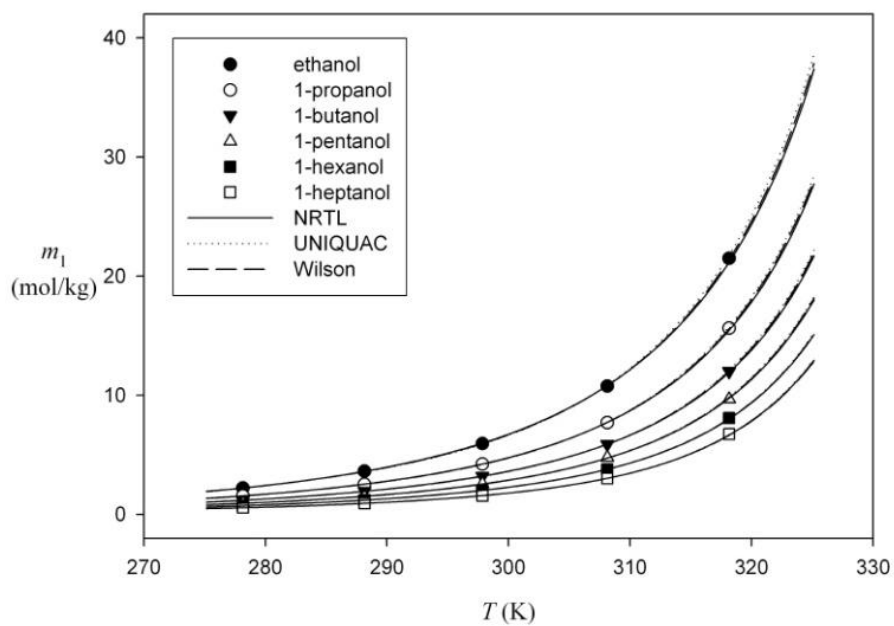


그림 2.3 278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한 IPBC의 고체-액체 평형 데이터

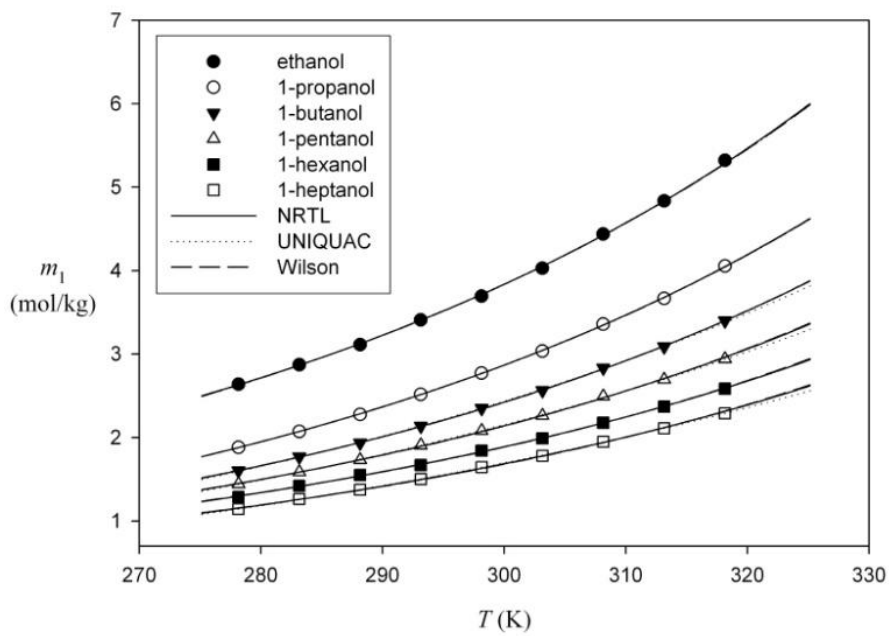


그림 2.4 278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한 살리실산의 고체-액체 평형 데이터

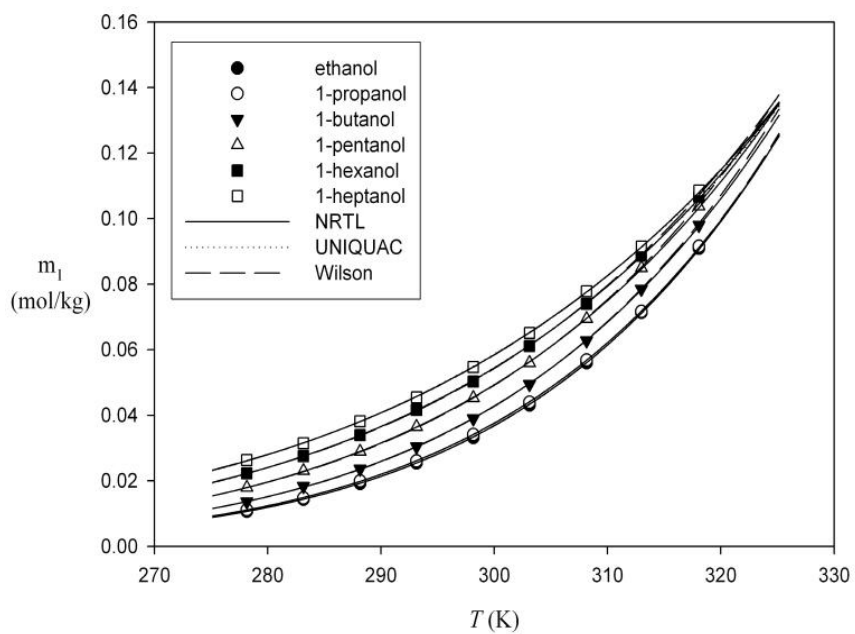


그림 2.5 278.15 K 에서 318.15 K 사이의 온도에서 순수한 알코올에 대한 트리클로카반의 고체-액체 평형 데이터

표 2.7 트리클로산 시스템에 대한 활동도 계수 모델의 상호 작용 매개 변수와 물 분율의 절대 평균 편차(AAD_x)

Model	Parameters		AAD _x (%)
	A ₁₂ (J/mol) ^a	A ₂₁ (J/mol) ^a	
triclosan (1) + ethanol (2)			
NRTL	4348.8	-2196.9	0.623
UNIQUAC	407.4	-198.8	0.797
Wilson	-4091.0	5872.1	0.385
triclosan (1) + 1-propanol (2)			
NRTL	4330.4	-2312.5	0.724
UNIQUAC	340.3	-192.2	0.563
Wilson	-3613.5	5255.0	0.639
triclosan (1) + 1-butanol (2)			
NRTL	4046.7	-2312.2	0.570
UNIQUAC	289.3	-182.0	0.206
Wilson	-3203.2	4656.3	0.535
triclosan (1) + 1-pentanol (2)			
NRTL	3893.6	-2365.0	0.782
UNIQUAC	251.3	-172.5	0.478
Wilson	-2858.9	4100.0	0.788
triclosan (1) + 1-hexanol (2)			
NRTL	1342.3	-1031.7	0.543
UNIQUAC	151.6	-123.9	0.398
Wilson	-1881.8	2228.0	0.449
triclosan (1) + 1-heptanol (2)			
NRTL	1347.1	-1214.5	0.695
UNIQUAC	126.0	-113.5	0.640
Wilson	-1438.9	1472.4	0.689

^aAdjustable parameters : NRTL $A_{ij} = g_{ij} - g_{jj}$; UNIQUAC $A_{ij} = \Delta u_{ij}$; Wilson $A_{ij} = \lambda_{ij} - \lambda_{jj}$

표 2.8 IPBC 시스템에 대한 활동도 계수 모델의 상호 작용 매개 변수와
물 분율의 절대 평균 편차(AAD_x)

Model	Parameters		AAD _x (%)
	A ₁₂ (J/mol) ^a	A ₂₁ (J/mol) ^a	
IPBC (1) + ethanol (2)			
NRTL	-365.5	2073.0	0.438
UNIQUAC	259.6	-93.9	0.654
Wilson	-2097.9	3769.3	0.242
IPBC (1) + 1-propanol (2)			
NRTL	-182.8	2070.8	0.485
UNIQUAC	204.6	-84.8	0.402
Wilson	-1362.6	3261.8	0.244
IPBC (1) + 1-butanol (2)			
NRTL	82.8	1911.4	0.196
UNIQUAC	166.9	-73.8	0.397
Wilson	-861.8	2917.4	0.138
IPBC (1) + 1-pentanol (2)			
NRTL	27.2	2146.3	0.750
UNIQUAC	121.7	-50.0	0.785
Wilson	-258.1	2498.7	0.716
IPBC (1) + 1-hexanol (2)			
NRTL	88.6	2293.8	0.402
UNIQUAC	84.3	-24.3	0.133
Wilson	247.0	2222.5	0.260
IPBC (1) + 1-heptanol (2)			
NRTL	39.7	2662.3	0.601
UNIQUAC	34.5	19.7	0.501
Wilson	859.2	1949.4	0.593

^aAdjustable parameters : NRTL $A_{ij} = g_{ij} - g_{jj}$; UNIQUAC $A_{ij} = \Delta u_{ij}$; Wilson $A_{ij} = \lambda_{ij} - \lambda_{jj}$

표 2.9 살리실산 시스템에 대한 활동도 계수 모델의 상호 작용 매개 변수와 물 분율의 절대 평균 편차(AAD_x)

Model	Parameters		10 ² AAD _x
	A ₁₂ (J/mol) ^a	A ₂₁ (J/mol) ^a	
salicylic acid (1) + ethanol (2)			
NRTL	-4068.8	3171.2	0.318
UNIQUAC	-231.6	135.9	0.367
Wilson	1630.7	-2534.3	0.350
salicylic acid (1) + 1-propanol (2)			
NRTL	-3430.6	1478.4	0.203
UNIQUAC	-196.3	96.3	0.223
Wilson	272.8	-2376.4	0.209
salicylic acid (1) + 1-butanol (2)			
NRTL	-3439.3	1244.6	0.214
UNIQUAC	811.2	-405.0	0.363
Wilson	362.7	-2802.8	0.225
salicylic acid (1) + 1-pentanol (2)			
NRTL	-3627.3	1375.5	0.395
UNIQUAC	990.4	-416.8	0.278
Wilson	679.1	-3308.6	0.454
salicylic acid (1) + 1-hexanol (2)			
NRTL	-3779.8	1591.3	0.396
UNIQUAC	-272.7	262.8	0.429
Wilson	1076.9	-3754.8	0.445
salicylic acid (1) + 1-heptanol (2)			
NRTL	-3693.6	1284.2	0.475
UNIQUAC	1244.1	-419.3	0.231
Wilson	1084.6	-3949.2	0.588

^aAdjustable parameters : NRTL $A_{ij} = g_{ij} - g_{ji}$; UNIQUAC $A_{ij} = \Delta u_{ij}$; Wilson $A_{ij} = \lambda_{ij} - \lambda_{ji}$

표 2.10 트리클로카반 시스템에 대한 활동도 계수 모델의 상호 작용 매개 변수와 물 분율의 절대 평균 편차(AAD_x)

Model	Parameters		AADx (%)
	$A_{12}(\text{J/mol})^a$	$A_{21}(\text{J/mol})^a$	
triclocarban (1) + ethanol (2)			
Wilson	-5653.444	3450.178	0.240
NRTL	-1202.348	-825.961	0.343
UNIQUAC	209.728	-139.621	0.296
triclocarban (1) + 1-propanol (2)			
Wilson	-5705.701	2784.448	0.442
NRTL	-807.342	-2041.072	0.488
UNIQUAC	132.814	-130.281	0.497
triclocarban (1) + 1-butanol (2)			
Wilson	4583.688	-1947.534	0.714
NRTL	-2995.781	496.351	0.624
UNIQUAC	177.699	-183.315	0.627
triclocarban (1) + 1-pentanol (2)			
Wilson	5600.822	-2609.093	0.584
NRTL	-4546.749	3236.821	0.420
UNIQUAC	293.267	-257.282	0.459
triclocarban (1) + 1-hexanol (2)			
Wilson	6226.472	-3114.868	0.431
NRTL	-5447.901	5220.092	0.372
UNIQUAC	402.951	-306.837	0.548
triclocarban (1) + 1-heptanol (2)			
Wilson	5555.354	-3374.025	0.385
NRTL	-5983.651	6487.984	0.450
UNIQUAC	-217.325	220.428	0.642

^aAdjustable parameters : NRTL $A_{ij} = g_{ij} - g_{jj}$; UNIQUAC $A_{ij} = \Delta u_{ij}$; Wilson $A_{ij} = \lambda_{ij} - \lambda_{jj}$

N은 각 시스템에서의 실험 데이터 포인트 수, $x_{1,j}^{calc}$ 는 계산된 용해도 값, $x_{1,j}^{exp}$ 는 실험으로 구한 용해도 값을 나타낸다.

표 2.7, 2.8, 2.9, 2.10에서 보는 바와 같이, 약물의 실험 데이터와 계산된 값 사이의 절대 평균 편차는 NRTL, UNIQUAC, Wilson 모델 각각 0.782 %, 0.797 %, 0.788 % 이하이다. 이러한 결과는 세 모델의 계산된 값이 모두 실험 결과와 잘 일치함을 보여준다. 그림 2.2, 2.3, 2.4와 같이, 트리클로카반을 제외한 나머지 약물들은 모든 온도에서 알코올의 사슬 길이가 증가할수록 실험 용해도 값이 감소하고, 실험 온도가 낮아질수록 실험 용해도 값이 감소한다. 이러한 현상은 실험에 사용된 약물들이 수소 결합을 생성할 수 있는 구조를 가지고 있다는 점으로 설명할 수 있다. 알코올의 사슬 길이가 증가하면 상대적으로 알코올의 수소 결합은 약해지기 때문이다. 다음으로, 반 데르 발스 힘이 유기 물질의 용해도에 영향을 준다는 점으로 설명할 수 있다. 분자량이 낮은 알코올의 경우, 극성 히드록실기의 특성이 반 데르 발스 약한 분자간 힘을 지배한다. 하지만, 분자량이 높은 알코올의 경우, 비극성 탄화수소 사슬의 특성이 가장 중요한 특성이 된다(런던 분산력). 실험에 사용된 약물들은 극성 물질이고, 따라서, 알코올의 사슬 길이가 증가할수록 알코올에 대한 약물의 용해도가 감소하는 경향이 나타나게 된다.

트리클로카반의 경우는, 그림 2.5를 보면, 모든 온도에서 알코올의 사슬 길이가 증가할수록 실험 용해도 값이 증가하고, 실험 온도가 낮아질수록 실험 용해도 값이 감소한다. 즉, 용매의 극성이 감소할수록 트리클로카반의 실험 용해도도 감소한다.

표 2.6에 나타나있는 트리클로카반의 분자 구조를 보면, 이차

아민기가 있고 이는 트리클로카반의 분자 구조가 수소 결합이 가능한 구조임을 보여준다. 하지만, 그림 2.2, 2.5, 표 2.2, 2.5를 보면 트리클로산과 비슷한 구조임에도 불구하고 트리클로산의 실험 결과와 비교했을 때 실험 용해도 값이 예상되는 값보다 많이 작음을 알 수 있다[79]. 그래서 이 현상을 정성적으로 분석하기 위해 Materials Studio 5.5의 DMol³[80]의 양자 계산 모듈을 이용하여 *ab initio* 구조 최적화를 수행하였다. Exchange term과 correlation term은 Perdew 그룹에서 제시한 Generalized Gradient Approximations(GGA)를 이용하여 처리하였다[81]. 내부 전자는 non-relativistic all-electron implementation을 통해 처리하였다. Basis set은 double numerical quality basis set with polarization function(DNP)을 사용하였고 cutoff distance는 3.7 Å 으로 설정하였다. 에너지, 기울기 및 변위의 수렴 허용 오차는 각각 0.0000054 eV, 0.000027 eV·Å⁻¹, 0.00005 Å 이다. 최적화 된, 가장 안정적인 트리클로카반 구조는 그림 2.6에 나타내었다. 그림 2.6에 나타나있는 최적화된 구조가 실제로 가장 안정한 낮은 에너지를 가지는지를 확인하기 위해, 다양한 구조의 트리클로카반의 전체 에너지를 계산하였고 그 결과는 표 2.11에 나타내었다. 결과에 따르면, 얇은 판 모양인 그림 2.6의 구조가 가장 안정적인 트리클로카반의 구조임을 알 수 있다. 따라서, 얇은 판 형태인 0,0 형태의 최적화된 구조가 다른 구조들에 비해 자연 상태에서 우세할 것이기 때문에 트리클로카반의 고체 구조가 트리클로산보다 잘 밀집된 구조를 가지고 분자간 상호작용(수소 결합, 쌍극자-쌍극자 상호작용, Debye 힘)이 더 강할 것이다. 따라서, 트리클로카반과 알코올 사이의 상호 작용은 트리클로카반 분자 사이의 상호 작용보다 약할 것이고(즉,

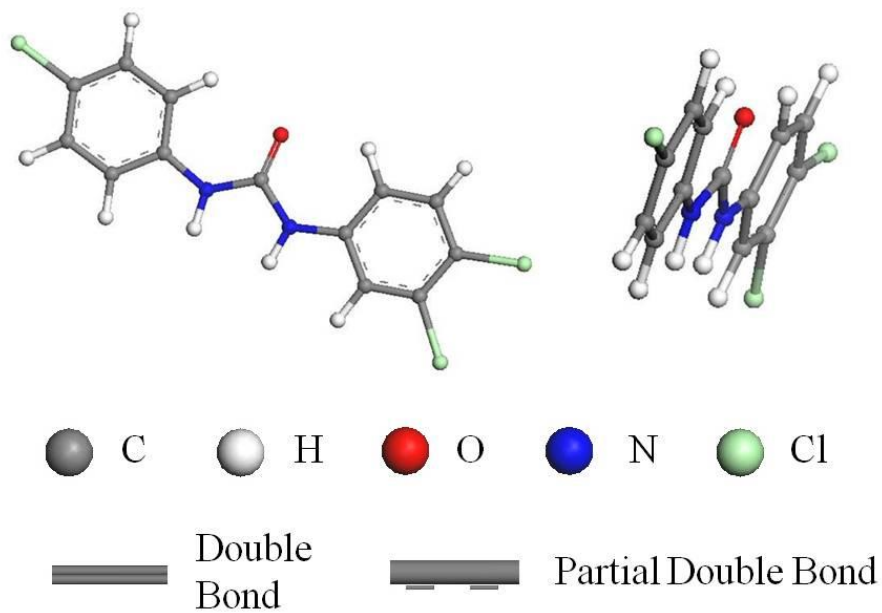
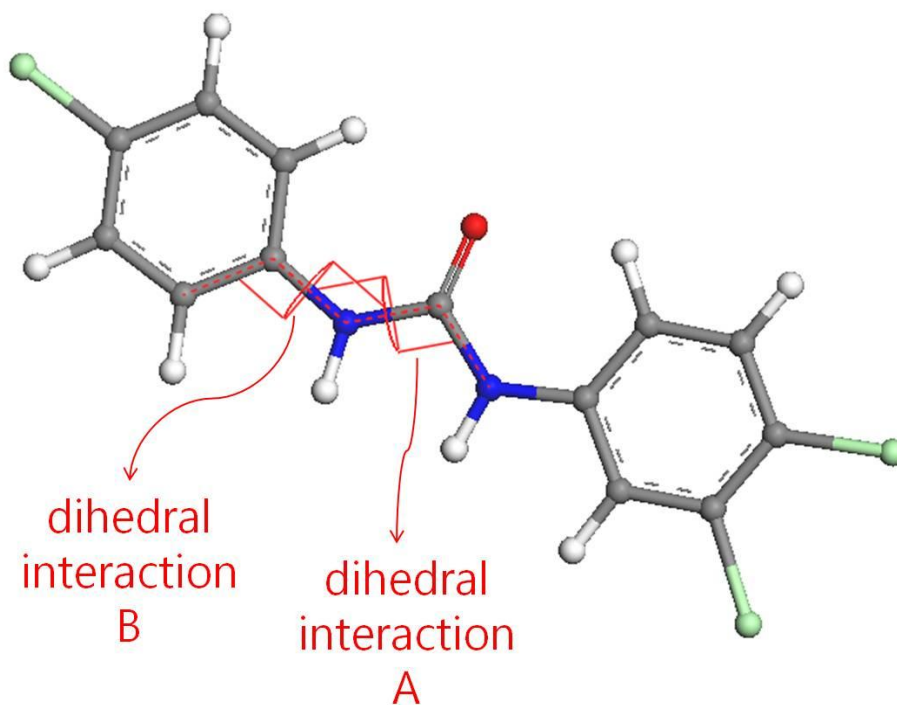


그림 2.6 DMol³ 구조 최적화 계산을 수행한 트리클로카반의 구조

표 2.11 DMol³ 에너지 계산으로 구한 다양한 트리클로카반 구조의 전체 에너지



dihedral interaction	0,0	0,1	0,2
KJ/mol	-5439667.42	-5439648.88	-5439651.40
dihedral interaction	1,0	1,1	1,2
KJ/mol	-5439637.46	-5439619.22	-5439591.12
dihedral interaction	2,0	2,1	2,2
KJ/mol	-5439631.82	-5439581.87	-5439615.89

트리클로카반과 알코올 사이의 상호 작용에 의해 안정화되는 에너지가 작아진다), 결과적으로 알코올에 대한 트리클로카반의 용해도가 감소된 것으로 분석할 수 있다.

3. 고체-액체 평형에 대한 새로운 상태방정식의 개발

3.1 선행 연구 검토 및 유도

3.1.1. 격자 분배 함수

통계 열역학을 이용하면 위치 분배 함수(configurational partition function)를 이용하여 상태 방정식과 다른 물성 값들을 알 수 있다. 단위격자의 부피가 v_i^* 이고 배위수가 z 인 삼차원 격자 구조의 정준 분배 함수(canonical partition function)는 통계 열역학의 고전적 근사에 의해 다음의 식으로 주어진다[82].

$$Q(N, T, V) = Q_{\text{int}}(N, T) Q_{\text{kin}}(N, T) Z_N(N, T, V) \quad (3.1)$$

여기에서 Q_{int} 와 Q_{kin} 은 정준 분배 함수의 내부 및 운동 분배함수이고 Z_N 은 위치 분배 함수이다. 위치 분배 함수는 Guggenheim의 준화학적(quasi-chemical) 방법에 따라 다음과 같이 주어진다[83].

$$Z_N = g_R g_{NR} \exp(-\beta U^c) \quad (3.2)$$

여기에서 g_R 은 random contribution, g_{NR} 은 nonrandom contribution이고 다음과 같이 정의된다.

$$g_R = \frac{N_r!}{\prod N_r!} \left(\frac{N_q!}{N_r!} \right)^{z/2} \quad (3.3)$$

$$g_{NR} = \frac{\prod N_{ii}^0! \prod \left[\left(\frac{N_{ij}^0}{2} \right)! \right]^2}{\prod N_{ii}! \prod \left[\left(\frac{N_{ij}}{2} \right)! \right]^2} \quad (3.4)$$

여기에서 $N_r = N_0 + \sum N_i r_i$, $N_q = N_0 + \sum N_i q_i$ 이고, N_0 와 N_i 는 각각 빈 공간(또는 홀)의 수와 물질 i 의 분자의 수이다. r_i 와 q_i 는 각각 물질 i 의 세그먼트 수와 표면 매개변수이다. 세그먼트 간의 연결을 고려하면 다음과 같은 관계가 성립한다.

$$zq_i = (z-2)r_i + 2 \quad (3.5)$$

N_{ij} 는 nonrandom 혼합에서 물질 i 와 j 의 접촉된 세그먼트의 수이고 위치자에 0이 있는 경우는 random 혼합임을 나타낸다. N_{ii}^0 와 N_{ij}^0 는 다음과 같이 정의된다.

$$N_{ii}^0 = \frac{z}{2} N_i q_i \theta_i \quad (3.6)$$

$$N_{ij}^0 = z N_i q_i \theta_j \quad (3.7)$$

여기에서 $\theta_i = \frac{N_i q_i}{N_q}$ 이고 표면적 분율을 나타낸다.

N_{ij} 는 다음의 수지식을 만족시켜야 한다.

$$2N_{ii} + \sum N_{ij} = N_i z q_i \quad 2N_{ii}^0 + \sum N_{ij}^0 = N_i z q_i \quad (3.8)$$

N_{ij} 의 값은 Panayiotou와 Vera의 준화학적 근사와

$\Gamma_{ij}^2 = \Gamma_{ii} \Gamma_{jj} \exp(-\beta \Delta \varepsilon_{ij})$ 로 정의되는 nonrandomness 인자에 의해

$N_{ij} = N_{ij}^0 \Gamma_{ij}$ 로 나타난다. 여기에서 β 와 $\Delta \varepsilon_{ij}$ 는 각각 $1/kT$ 와

interchange energy이다. 위치 포텐셜 에너지(Configurational potential energy) U^c 는 다음과 같다.

$$U^c = \sum_i \sum_{j>i} N_{ij} (-\varepsilon_{ij}) \quad (3.9)$$

여기에서 ε_{ij} 는 물질 i 와 j 의 세그먼트 사이의 상호 작용 에너지의

절대값이다.

위치 헬름홀츠 자유 에너지(configurational Helmholtz free energy)는 위치 분배 함수로부터 얻는다.

$$A^c = A^{c,A} - \left(\frac{zN_q}{2} \right) \left[\sum_{i=0} \sum_{j=0} \theta_i \theta_j \varepsilon_{ij} + \left(\frac{\beta}{2} \right) \sum_{i=0} \sum_{j=0} \sum_{k=0} \sum_{l=0} \theta_i \theta_j \theta_k \theta_l \varepsilon_{ij} (\varepsilon_{ij} + \varepsilon_{kl} - \varepsilon_{ik} - \varepsilon_{jk}) \right] \quad (3.10)$$

$A^{c,A}$ 는 위치 헬름홀츠 자유 에너지의 athermal part로 다음과 같다.

$$\beta A^{c,A} = \sum N_i \ln \tilde{\rho}_i + N_0 \ln(1 - \tilde{\rho}) - \frac{z}{2} N_q \ln \left[1 + \left(\frac{q}{r} - 1 \right) \tilde{\rho} \right] \quad (3.11)$$

여기에서 $q = \sum x_i q_i$, $r = \sum x_i r_i$, $\tilde{\rho}_i = N_i r_i / N_r$, $\tilde{\rho} = \sum \tilde{\rho}_i$ 이고 x_i 는 물질 i의 몰분율이다.

이 위치 헬름홀츠 자유 에너지 식으로부터 다음과 같이 상태방정식을 구할 수 있다.

$$P = P^c = kT \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial V} \right)_{T,N} = kT \left(\frac{\partial \ln Z_N}{\partial V} \right)_{T,N} = - \left(\frac{\partial A^c}{\partial V} \right)_{T,N} \quad (3.12)$$

물론, 이 방법으로 얻은 위치 압력(configurational pressure)은 절대 압력이다.

정준 화학 포텐셜 및 위치 화학 포텐셜은 각각 정준 분배 함수 및 위치 분배 함수로부터 얻어진다.

$$\mu_i = -kT \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial N_i} \right)_{T,V,N_j} = -kT \left[\left(\frac{\partial \ln Q_{int}}{\partial N_i} \right)_{T,N_j} + \left(\frac{\partial \ln Q_{kin}}{\partial N_i} \right)_{T,N_j} + \left(\frac{\partial \ln Z_N}{\partial N_i} \right)_{T,V,N_j} \right] \quad (3.13)$$

$$\mu_i^c = -kT \left(\frac{\partial \ln Z_N}{\partial N_i} \right)_{T,V,N_j} \quad (3.14)$$

온도 및 분자 수의 함수인 Q_{int} 와 Q_{kin} 가 상평형 조건에서 서로 상쇄가 되지 않기 때문에 정준 화학 포텐셜과 위치 화학 포텐셜 값은 같지 않다.

이 문제를 해결하기 위해, 플개시티 계수를 이용하여 상평형을 계산하는 consistent method를 사용하였다. 위치 압력이 절대 압력과 같기 때문에 상태방정식으로부터 플개시티 계수식을 직접 유도할 수 있고 이렇게 구한 플개시티 계수를 이용하여 상평형 조건을 계산한다.

$$\ln \phi_i = \left(\frac{\partial A^r(T, V, N)}{\partial N_i} \right)_{T, V, N_j} - \ln Z \quad (3.15)$$

$$A^r(T, V, N) = - \int_{\infty}^V \left(P - \frac{NkT}{V} \right) dV \quad (3.16)$$

3.1.2 QLF

순수한 물질에 대해 온도 의존성이 없는 close packed volumes of a mer (v_i^*), segment numbers (r_i) 그리고 molecular interaction energy (ϵ_{ii}) 3개의 순수 매개변수를 이용한다.

혼합물의 부피는 다음과 같다.

$$v = v^* N_r = v^* (N_0 + \sum r_i N_i) \quad (3.17)$$

혼합물에 대해서, one-fluid approach의 경우 v^* 는 다음의 결합 규칙과 혼합 규칙을 따르는 것으로 가정한다.

$$v^* = \sum \phi_i v_i^* \quad (3.18)$$

여기서 세그먼트 분율 ϕ_i 는 다음과 같이 정의된다.

$$\phi_i = \frac{r_i N_i}{\sum r_i N_i} = \frac{x_i r_i}{r} \quad (3.19)$$

식 3.12로부터, 혼합물의 상태방정식을 얻었다.

$$\frac{\tilde{P}}{\tilde{T}} = -\ln(1 - \tilde{\rho}) + \frac{z}{2} \ln[1 + (\frac{q}{r} - 1)\tilde{\rho}] - \frac{\theta^2}{\tilde{T}} \quad (3.20)$$

틸데와 함께 표시된 모든 값들은 환산 변수(reduced variable)로 다음과 같이 정의가 된다.

$$\tilde{P} = \frac{P}{P^*}, \quad \tilde{T} = \frac{T}{T^*}, \quad \tilde{\rho} = \frac{\rho}{\rho^*} = \frac{\sum r_i N_i}{N_r}, \quad \rho^* = \frac{1}{rv^*} \quad (3.21)$$

그리고 환산 계수들은 다음과 같은 관계를 가진다.

$$P^* v^* = kT^* = \frac{z}{2} \varepsilon_M \quad (3.22)$$

여기서 ε_M 은 다음과 같다.

$$\varepsilon_M = \frac{1}{\theta^2} \left[\sum_{i=0}^c \sum_{j=0}^c \theta_i \theta_j \varepsilon_{ij} + \frac{\beta}{2} \sum_{i=0}^c \sum_{j=0}^c \sum_{k=0}^c \sum_{l=0}^c \theta_i \theta_j \theta_k \theta_l \varepsilon_{ij} (\varepsilon_{ij} + 3\varepsilon_{kl} - 2\varepsilon_{ik} - 2\varepsilon_{jk}) \right] \quad (3.23)$$

식 3.16으로부터 구한 잔류 헬름홀츠 에너지 $A^r(T, V, N)$ 는 다음과 같다.

$$\beta A^r = Nr \left[\left(\frac{1}{\tilde{\rho}} - 1 \right) \ln(1 - \tilde{\rho}) \right] - \left[\frac{z}{2} \frac{Nr}{\tilde{\rho}} + N(1 - r) \right] \ln(1 + (\frac{q}{r} - 1)\tilde{\rho}) + N - \frac{Nq\theta}{\tilde{T}} \quad (3.24)$$

혼합물에서 물질 i의 퓨게시티 계수는 잔류 헬름홀츠 자유 에너지로부터 구한다.

$$\ln \phi_i = (Z - 1) \frac{r_i}{r} \left(\frac{v_i^*}{v^*} - 1 \right) + r_i \frac{\tilde{P}}{\tilde{T}} - \frac{z q_i}{2} \ln(1 + (\frac{q}{r} - 1)\tilde{\rho}) - \ln Z + \frac{q_i \theta}{\tilde{T}} \left[\theta - \frac{2 \sum_{j=0}^c \theta_j \varepsilon_{ij} + \beta \sum_{j=0}^c \sum_{k=0}^c \sum_{l=0}^c \theta_j \theta_k \theta_l \varepsilon_{ij} (\varepsilon_{ij} + 2\varepsilon_{kl} - 2\varepsilon_{jk} - \varepsilon_{ik})}{\theta \varepsilon_M} \right] \quad (3.25)$$

3.1.3 QALF

회합성 유체를 표현하기 위해 Veytsman 통계역학[67]을 도입하였다. Veytsman 통계역학은 i-type의 주개 그룹과 j-type의 받개 그룹 사이의 회합쌍의 수 N_{ij}^A 의 항으로 회합에 대한 기여를 분배 함수로 나타낸다. 회합에 따른 부피의 변화는 무시한다. 회합에 대한 기여를 나타내는 정규화된 위치 분배 함수는 다음과 같다.

$$\Omega_A^c = \frac{N_r^{N_{A0}}}{N_r^{N_A}} \prod_k^K \frac{N_{k0}^{A0}}{N_{k0}^A} \prod_l^L \frac{N_{0l}^{A0}}{N_{0l}^A} \prod_k^K \prod_l^L \frac{N_{kl}^{A0}}{N_{kl}^A} \exp(-\beta N_{kl}^A A_{kl}^A) \quad (3.26)$$

회합에 대한 기여가 최대가 되는 조건은 다음과 같다.

$$N_{kl}^A N_r = N_{k0}^A N_{0l}^A \exp(-\beta A_{kl}^A) = (N_d^k - \sum_{j=1}^J N_{kj}^A) (N_a^l - \sum_{i=1}^I N_{il}^A) \exp(-\beta A_{kl}^A) \quad (3.27)$$

$(k = 1, 2, \dots, K, \quad l = 1, 2, \dots, L)$

$$N_{kl}^{A0} N_r = N_{k0}^{A0} N_{0l}^{A0} = (N_d^k - \sum_{j=1}^J N_{kj}^{A0}) (N_a^l - \sum_{i=1}^I N_{il}^{A0}) \quad (3.28)$$

$(k = 1, 2, \dots, K, \quad l = 1, 2, \dots, L)$

k 와 l 은 각각 주개 type과 받개 type을 나타낸다. 주개 type k 의 수, N_d^k 와 받개 type l 의 수, N_a^l 은 물질 i 에서 주개 type k 의 수를 나타내는 d_k^i 와 물질 j 에서 받개 type l 의 수를 나타내는 a_l^j 의 항으로 정의된다.

$$N_d^k = \sum_i^c d_k^i N_i, \quad N_a^l = \sum_j^c a_l^j N_j, \quad N_A = \sum_k^K \sum_l^L N_{kl} \quad (3.29)$$

$$N_{k0}^A = N_d^k - \sum_j^J N_{kj}^A, \quad N_{0l}^A = N_a^l - \sum_i^I N_{il}^A \quad (3.30)$$

$$A_{kl}^A = U_{kl}^A - TS_{kl}^A \quad (3.31)$$

헬름홀츠 에너지는 물리적인 기여와 화학적인 기여의 합으로 구한다. 회합에 대한 기여를 나타내는 위치 헬름홀츠 에너지는 Stirling 근사를 이용하여 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\begin{aligned}\beta A_A^c = -\ln \Omega_A^c &= (N_A - N_{A0})(\ln N_r + 1) + \sum_k^K (N_{k0}^A \ln N_{k0}^A - N_{k0}^{A0} \ln N_{k0}^{A0}) \\ &+ \sum_l^L (N_{0l}^A \ln N_{0l}^A - N_{0l}^{A0} \ln N_{0l}^{A0}) + \sum_k^K \sum_l^L (\beta A_{kl}^A N_{kl}^A + N_{kl}^A \ln N_{kl}^A - N_{kl}^{A0} \ln N_{kl}^{A0})\end{aligned}\quad (3.32)$$

이 식으로부터 회합에 대한 상태방정식을 유도할 수 있다.

$$P_A = -\left(\frac{\partial A_A^c}{\partial V}\right)_T = -\frac{1}{\beta v^*}(\nu_A - \nu_{A0})\tilde{\rho} \quad (3.33)$$

여기에서 $\nu_A = \frac{N_A}{\sum_i N_i r_i}$, $\nu_{A0} = \frac{N_{A0}}{\sum_i N_i r_i}$ 이다.

따라서, 물리적 기여와 화학적 기여 모두 고려한 상태방정식은

$$\frac{\tilde{P}}{\tilde{T}} = -\ln(1 - \tilde{\rho}) + \frac{z}{2} \ln[1 + (\frac{q}{r} - 1)\tilde{\rho}] - (\nu_A - \nu_{A0})\tilde{\rho} - \frac{\theta^2}{\tilde{T}} \quad (3.34)$$

이다.

회합에 대한 위치 화학 포텐셜, $\mu_{i,A}^c$ 는 회합에 대한 위치 분배 함수로부터 유도된다.

$$\beta \mu_{i,A}^c = -\left(\frac{\partial \ln \Omega_A^c}{\partial N_i}\right)_{T,V,N_j} = -\left[\sum_{k=1}^K d_k^i \ln \frac{N_{k0}^{A0}}{N_{k0}^A} + \sum_{l=1}^L a_l^i \ln \frac{N_{0l}^{A0}}{N_{0l}^A}\right] \quad (3.35)$$

절대 화학 포텐셜, μ_i 는 정준 분배함수로부터 유도된다.

$$\mu_i = -kT \left(\frac{\partial \ln \Omega}{\partial N_i}\right)_{T,V,N_j} = -kT \left(\frac{\partial \ln \Omega_{phys}}{\partial N_i}\right)_{T,V,N_j} - kT \left(\frac{\partial \ln \Omega_A}{\partial N_i}\right)_{T,V,N_j} \quad (3.36)$$

그리고, 플개시티 계수는 위치 화학 포텐셜로부터 유도된다.

$$\ln \varphi_i = \beta \mu_i - \beta \mu_i^{id} = \left(\frac{\partial \ln(\Omega / \Omega^{id})}{\partial N_i} \right)_{T,V,N_j} = \left(\frac{\partial \ln(\Omega^c / \Omega^{c,id})}{\partial N_i} \right)_{T,V,N_j} = \beta \mu_i^c - \beta \mu_i^{c,id} \quad (3.37)$$

이상 기체에 대한 절대 화학 포텐셜과 위치 화학 포텐셜은 기본적인 열역학적 관계로부터 구할 수 있다.

$$\beta \mu_i^{id} = \ln(x_i P) + \lambda_i(T) \quad (3.38)$$

$$\beta \mu_i^{c,id} = \gamma_i(T) + \frac{r_i}{r} \left(\frac{v_i^*}{v} - 1 \right) + \ln(x_i P) + \ln(\beta v^*) \quad (3.39)$$

따라서, 절대 화학 포텐셜, μ_i 의 식은 기본적인 열역학적 관계와 식 3.37로부터 다음과 같이 유도된다.

$$\begin{aligned} \beta \mu_i = & \lambda_i(T) + r_i \frac{\tilde{P}}{T} + (Z-1) \frac{r_i}{r} \left(\frac{v_i^*}{v} - 1 \right) - \ln(\beta v^*) + \ln\left(\frac{\theta_i}{q_i}\right) + r_i \left(1 - \frac{z}{2}\right) \ln\left(1 + \left(\frac{q}{r} - 1\right) \tilde{\rho}\right) \\ & + \frac{q_i \theta}{T} \left[\theta - \frac{2 \sum_{j=0}^N \theta_j \varepsilon_{ij} + \beta \sum_{j=0}^N \sum_{k=0}^N \sum_{l=0}^N \theta_j \theta_k \theta_l \varepsilon_{ij} (\varepsilon_{ij} + 2\varepsilon_{kl} - 2\varepsilon_{jk} - \varepsilon_{ik})}{\theta \varepsilon_M} \right] \\ & - \left[\sum_{k=1}^K d_k^i \ln \frac{N_{k0}^{A0}}{N_{k0}^A} + \sum_{l=1}^L a_l^i \ln \frac{N_{0l}^{A0}}{N_{0l}^A} \right] \end{aligned} \quad (3.40)$$

3.2 Model derivation

본 연구에서는 고체를 강하게 회합되어 있는 물질로 보고 고체에 대한 기여는 기체-액체 전이에서 나타나는 인력과는 구분되며 따라서 기체상과 액체상에서는 고체에 대한 기여가 무시 될 수 있음을 가정한다. 이러한 점을 고려했을 때, 기존의 Veytsman 통계역학에서 사용되는

확률 함수, $P_{HB} = \frac{1}{N_r} e^{\frac{S_{HB}}{k}} = \frac{\rho}{rN} e^{\frac{S_{HB}}{k}}$ 는 밀도가 높은 영역이 아닌 주로

중간 영역에서 값을 가지기 때문에 고체에서의 회합 효과를 표현하기에는 적절하지 않다. 회합의 효과를 밀도가 높은 영역으로 이동하기 위해서 식 3.41과 같이 환산 밀도(reduced density)에 지수 m 을 도입하였다[84].

$$P_{SB} = \frac{\rho^m}{rN} e^{\frac{S_{SB}}{k}} \quad (3.41)$$

아래 첨자의 SB 는 solid bond를 의미한다. 그림 3.1을 보면 m 의 값이 커질수록 P_{SB} 가 밀도가 더 높은 영역에서 값을 가지는 것을 알 수 있다. 파선(dashed line), 쇄선(dashed-dotted line), 점선(dotted line), 그리고 실선(continuous line)은 각각 m 이 1, 5, 15, 50 일 때 계산한 결과이다. 그림 3.1과 같은 거동을 보면 식 3.41에서 m 의 값이 매우 커지면 기체-액체 전이에서 나타나는 인력에 영향을 주지 않는 고체에 대한 회합 효과를 얻을 수 있음을 알 수 있다. 환산 밀도에 지수 m 을 도입함으로써 확장된 확률 함수는 물리적 기반이 부족하지만, 고체와 유체를 구분하는 처음의 가정을 만족시킨다.

N_{SB} 를 고체 결합쌍(solid bonding pair)의 수라고 정의하면 고체상에 대한 정준 분배 함수는 다음과 같다.

$$\Omega_{SB} = \left(\frac{\rho}{rN}\right)^{N_{SB}} \frac{(N)!(N)!}{(N - N_{SB})!(N - N_{SB})!N_{SB}!} e^{-\beta(U_{SB} - TS_{SB})} \quad (3.42)$$

여기에서 U_{SB} 와 S_{SB} 는 각각 고체 형성에 의한 내부 결합 에너지의 변화와 엔트로피의 변화를 나타낸다. 식 3.42에서 $e^{-\beta(U_{SB} - TS_{SB})}$ 를 고체 결합세기를 나타내는 χ 로 표현하면 Ω_{SB} 의 maximization condition은 다음의 식을 만족한다.

$$N_{SB}N_r = (5N - N_{SB})^2 \rho^{m-1} \chi \quad (3.43)$$

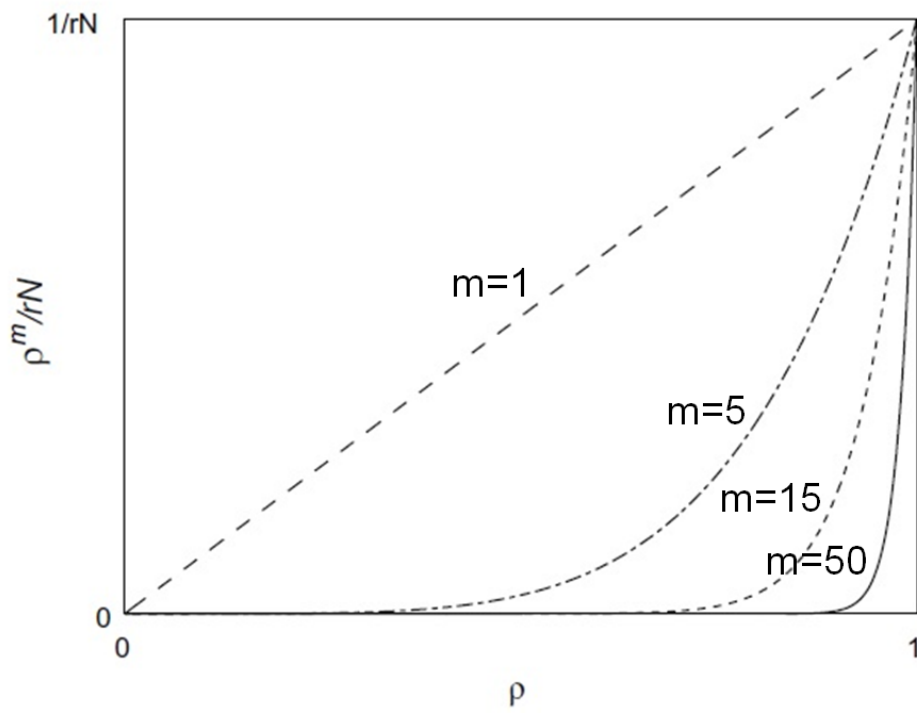


그림 3.1 확장된 확률 함수에서 지수 m 의 효과

이 식은 이차식이므로 해석해(analytic solution)가 존재하고 해석해는 다음과 같다.

$$\frac{N_{SB}}{N} = \frac{50 \Delta}{10 \Delta + 1 + \sqrt{1 + 20 \Delta}} \quad (3.44)$$

여기에서 $\Delta = \chi \rho^m / r$ 이다.

고체상에서 회합에 의한 압력과 위치 화학 포텐셜 식은 다음과 같다.

$$\frac{P_{SB} V^*}{kT} = \left. \frac{\partial (\ln \Omega_{SB})}{\partial V} \right|_{T,n} = -m \frac{N_{SB}}{N} \frac{\rho^m}{r} \quad (3.45)$$

$$\frac{\mu_{SB}^{conf}}{kT} = \left. \frac{\partial (\ln \Omega_{SB})}{\partial N} \right|_{T,V} = \frac{N_{SB}}{N} + 10 \ln(1 - \frac{N_{SB}}{N}) \quad (3.46)$$

식 3.45, 3.46 자체만으로는 고체-액체 전이를 설명할 수가 없다. 그래서 기체, 액체, 고체의 거동을 모두 설명하기 위해 식 3.45, 3.46을 기체-액체 전이를 설명할 수 있는 QLF 상태방정식에 결합하였다. 결합된 상태방정식은 다음과 같다.

$$\frac{PV^*}{kT} = \frac{Z}{2} \ln[1 + (\frac{q_M}{r_M} - 1)\rho] - \ln(1 - \rho) - \frac{Z\beta}{2} \varepsilon_M \theta^2 - m \frac{N_{SB}}{N} \frac{\rho^m}{r} \quad (3.47)$$

$$\begin{aligned} \frac{\mu^{conf}}{kT} &= r_i \ln[1 + (\frac{q_M}{r_M} - 1)\rho] - r_i \ln(1 - \rho) + \ln(\frac{\theta_i}{q_i}) + \frac{Z\beta}{2} q_i \varepsilon_M \theta^2 \\ &\times \left[1 - \frac{r_i}{q_i} - \frac{2 \sum \theta_k \varepsilon_{ik} + \beta \sum \sum \sum \theta_j \theta_k \theta_l \varepsilon_{ij} (\varepsilon_{ij} + 2\varepsilon_{kl} - 2\varepsilon_{jk} - \varepsilon_{ik})}{\varepsilon_M \theta^2} \right] \\ &+ \frac{N_{SB}}{N} + 10 \ln(1 - \frac{N_{SB}}{N}) \end{aligned} \quad (3.48)$$

수소결합을 하는 시스템은 특정한 작용기를 포함하고 있고 이 작용기로부터 복잡한 거동이 발생하기 때문에 보다 정확하게 계산 하기 위하여 각 작용기 별로 주개, 받개의 갯수와 에너지 매개변수들을 적용하여 작용기 별로 수소결합에 따른 회합시스템을 계산할 수 있게

하였다[85].

3.2.1 매개변수 m 의 효과

식 3.44, 3.47, 3.48을 보면 고체상에서의 강한 회합을 설명하기 위해 m 과 χ 2개의 매개변수가 필요하다.

매개변수 m 은 앞에서 언급한대로 m 의 값이 커질수록 밀도가 높은 영역에서 확률 함수의 값이 나타난다. 이러한 거동은 압력-밀도 등온선에서도 같은 형태로 나타난다. 그림 3.2를 보면, 여러 m 값에서 식 3.47을 이용하여 이산화탄소의 등온선을 계산한 결과가 나타나있다. χ 가 0.01이고 온도는 삼중점일 때, 점선, 파선, 실선, 그리고 채선은 각각 m 이 0, 900, 1300, 1700 일 때 계산한 결과이다. 원(open circle)은 결합된 상태방정식이 기존의 QLF 상태방정식과 값의 차이를 보이기 시작하는 부분을 나타내고 네모(filled box)는 루프의 최대값을 나타낸다. m 의 값이 커질수록, 원은 밀도가 높은 영역인 오른쪽으로 이동하고 네모는 최대값이 커지는 위쪽으로 이동한다. 고체-액체 전이가 밀도가 높은 환산 밀도가 1과 가까운 좁은 영역에서 일어나고 루프가 충분히 높은 최대 압력을 가지기 위해 m 은 1700으로 설정하였다.

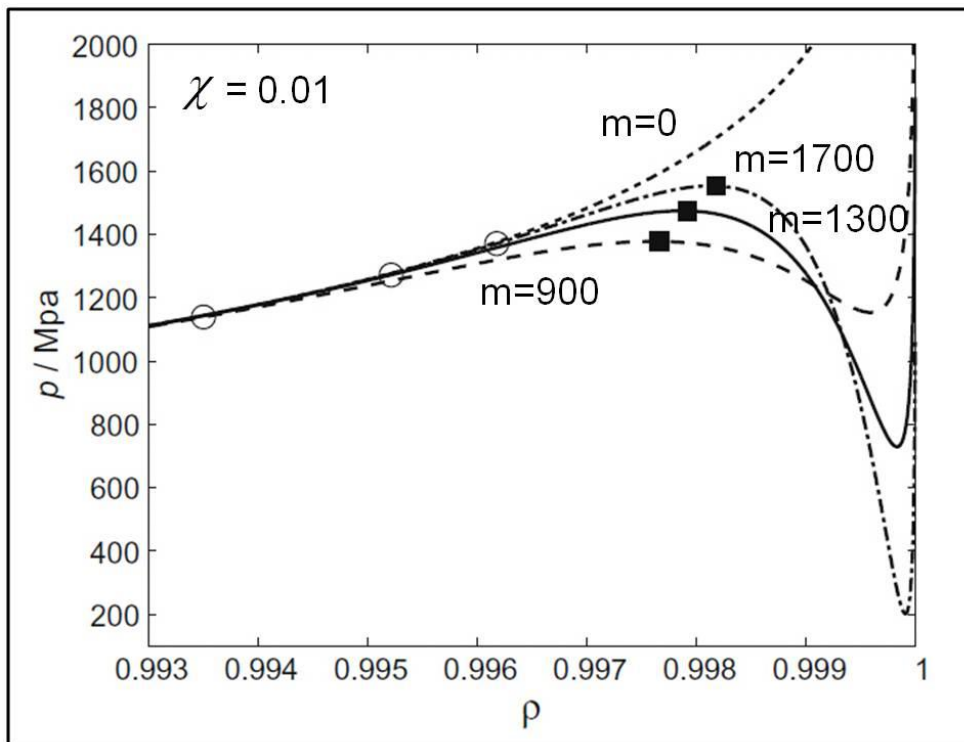


그림 3.2 여러 m 에서 계산된 압력-밀도 그래프

3.2.2 매개변수 χ 의 효과

매개변수 χ 는 고체의 결합 강도를 나타낸다. 그림 3.3을 보면 여러 χ 값에서 계산한 결과가 나타나있다. m 이 40이고 온도는 삼중점일 때, 점선, 파선, 실선, 그리고 쇄선은 각각 χ 가 0, 0.1, 0.15, 0.2 일 때 계산한 결과이다.

χ 가 0의 값을 가지면, 고체상에서 회합에 의한 압력과 위치 화학 포텐셜도 역시 0이 되고 따라서 기존의 QLF 상태방정식과 같은 결과를 보여주며, χ 가 0.15 이상일 때, S 자형 루프가 나타나기 시작한다.

3.3 상태방정식 매개변수의 결정

결합된 상태방정식은 기존 QLF 상태방정식의 매개변수 v_i^* , r_i , ε_{ii} 3개와 새로 도입된 U_{SB} , S_{SB} 2개가 필요하다. 이들 5개의 매개변수는 동시에 물리적 특성을 계산하는데 영향을 주기 때문에, 기체-액체 평형에 주로 초점이 맞춰져 있는 기존의 상태방정식보다 매개변수를 결정하는 방법이 더 복잡할 것으로 예상된다. 하지만, 고체에 대한 기여는 기체-액체 전이에서 나타나는 인력과 구분되며 기체상과 액체상에서는 고체에 대한 기여가 무시 될 수 있다는 가정에 따라 기존의 매개변수 v_i^* , r_i , ε_{ii} 3개는 고체에 대한 기여가 없는 QLF 상태방정식(식 3.20)을 이용하여 포화 증기 압력, 포화 액체 밀도 데이터를 통해 그 값을 결정할 수 있다. 새로 도입된 U_{SB} , S_{SB} 2개의 매개변수를 결정하는데는 승화 압력과 용융 압력을 사용하는데 이 두

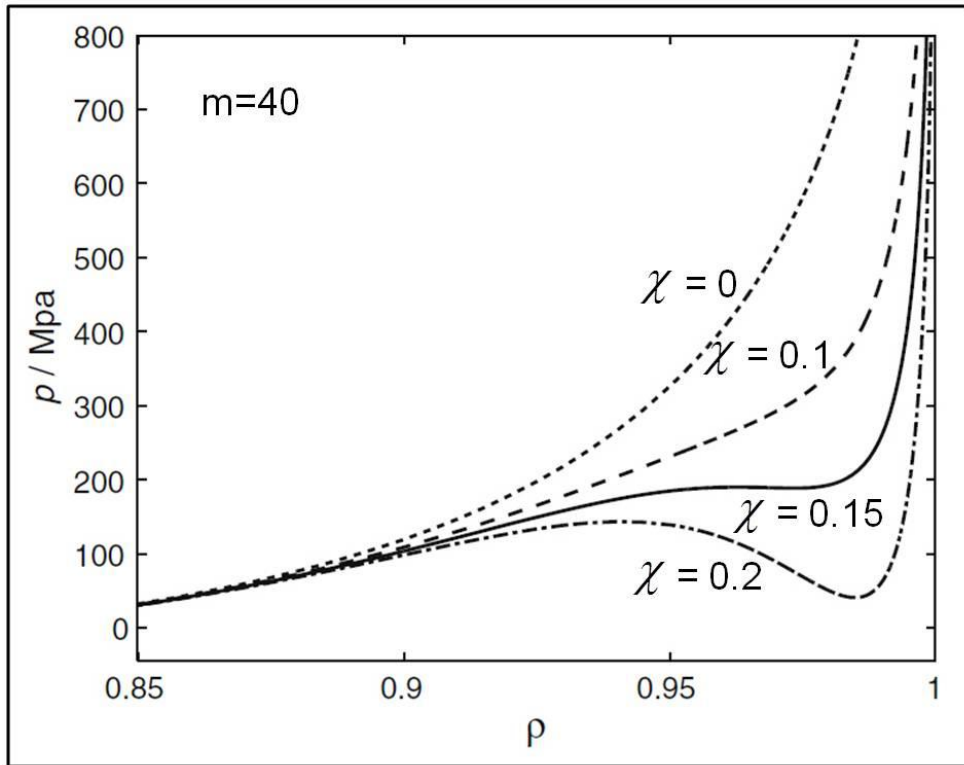


그림 3.3 여러 χ 에서 계산된 압력-밀도 그래프

평형 압력은 값의 자릿수가 크게 차이가 나 기존의 매개변수 결정 방법은 적절하지 못하다. 예를 들어, 살리실산의 승화 압력은 368.3 K에서 0.00031 bar [86, 87]로 매우 낮기 때문에 431.75 K 에서 1 bar [88]인 녹는점이나 녹는점보다 압력이 더 높을 것으로 예상되는 승화 압력과 비교했을 때 자릿수 차이가 큰 것을 알 수 있다. 따라서, 기존의 매개변수 결정 방법 대신에 Wenzel[41]이 제시한 방법을 사용하였다. $\chi = e^{-\beta(U_{SB} - TS_{SB})}$ 이므로 임의의 두 온도에서 χ 값을 알면 이차 연립방정식을 풀어 U_{SB} , S_{SB} 를 구할 수 있다. 이 연구에서는 삼중점에서의 χ 값과 승화 압력 한 점에서의 χ 값을 이용하였다.

요약하면 다음과 같다.

- ① χ 를 0으로 두어 고체에 대한 기여가 없는 상태에서 포화증기압력과 포화액체밀도 데이터를 이용하여 기존의 매개변수 3개를 결정한다.
- ② 얻은 매개변수를 이용하여 삼중점 온도에서의 용융 압력을 구한다.
- ③ 얻은 용융 압력과 삼중점 온도에서 $\mu^L = \mu^V = \mu^S$ 를 만족하는 χ 를 구한다.
- ④ 알려진 용융 압력(문헌값)에서 $\mu^L = \mu^S$ 를 만족하는 χ 를 구한다.
- ⑤ ③, ④에서 구한 χ 를 이용하여 U_{SB} , S_{SB} 를 구한다.

3.4 순수한 물질의 결과 및 고찰

본 연구에서는 고체에 대한 기여는 기체-액체 전이에서 나타나는 인력과는 구분되며 기체상과 액체상에서는 고체에 대한 기여가 무시될 수 있음을 가정했는데 먼저 가정이 상태방정식에 잘 적용되었는지 확인하기 위해 χ 를 0으로 두어 고체에 대한 기여가 없는 상태에서 계산한 결과와 QLF 논문을 비교하여 표 3.1에 나타내었다. 표 3.1을 보면, 매개변수와 오차가 유사한 것을 알 수 있다. 이를 통해, 고체에 대한 기여가 기체, 액체상에서는 무시할 수 있다는 가정이 잘 적용되었음을 확인할 수 있다.

다음으로 고체에 대한 기여가 없는 상태에서 수소결합을 고려하여 계산한 결과를 QALF 논문과 비교하여 표 3.2에 나타내었다. 앞서의 결과와는 다르게 약간의 차이를 보이는데 이는 사용된 수소결합 에너지 매개변수와 사용된 데이터 세트의 차이에서 기인한다고 볼 수 있다. QALF의 경우 모든 알칸올에 대하여 U_{HB} 는 Renon & Prausnitz (1967년)의 -25.1 kJ/mol, S_{HB} 는 Panayiotou (1988년)의 -26.5 J/(mol K)의 수소결합 에너지 매개변수를 사용한 반면, 이 연구에서는 최근의 자료인 Kontogeorgis (2008년)의 연구에 따라 메탄올의 경우 QALF와 같은 $U_{HB} = -25.1$ kJ/mol, $S_{HB} = -26.5$ J/(mol K)의 값을 사용하고, 에탄올부터는 $U_{HB} = -24.0$ kJ/mol, $S_{HB} = -27.5$ J/(mol K)의 값을 사용하였다. 그 결과 에탄올부터 1-옥탄올까지 AAD_P 와 AAD_ρ 를 더한 전체적인 오차값에서 어느 정도 개선이 있음을 확인 할 수 있다. 수소결합 에너지 매개변수가 같은 메탄올의 경우에는 오차값은 같은데 매개변수에서 약간의 차이가 있는 것으로 보아 QALF와는 다른 DIPPR

표 3.1 QLF와 QLF-Solid의 비교

QLF	v_1^* (cm ³ /mol)	r_1	ε_{11}/k (K)	AAD _P (%)	AAD _p (%)	T_{range} (K)
Methane	7.616	4.676	49.124	0.546	1.071	97–182
Ethane	8.667	5.800	73.797	0.294	1.110	200–305
Heptane	13.840	9.550	114.440	1.324	1.106	273–513
Octane	14.422	10.331	118.135	0.633	1.29	303–543
Cyclohexane	12.830	7.792	122.305	1.441	0.878	273–513
Benzene	11.116	7.507	126.430	1.074	0.458	300–510
Acetone	8.030	8.391	113.400	0.262	0.748	273–473
QLF-Solid	v_1^* (cm ³ /mol)	r_1	ε_{11}/k (K)	AAD _P (%)	AAD _p (%)	T_{range} (K)
Methane	7.636	4.675	49.09	0.578	0.921	100–180
Ethane	8.771	5.755	74.014	0.158	0.419	200–300
Heptane	13.705	9.641	113.947	1.250	0.963	270–510
Octane	14.455	10.299	118.281	0.736	1.186	305–540
Cyclohexane	13.317	7.547	123.956	1.125	0.609	285–510
Benzene	11.213	7.463	126.724	0.956	0.364	310–505
Acetone	8.034	8.381	113.464	0.311	0.766	275–470
Propylene glycol	20.504	3.599	133.148	1.958	1.695	315–525

표 3.2 QALF와 QLF-Solid의 비교

QLF	v_1^* (cm ³ /mol)	r_1	ε_{11}/k (K)	AAD _P (%)	AAD _p (%)	T_{range} (K)
Methanol	16.388	2.377	132.747	0.636	1.046	273-473
Ethanol	12.633	4.236	116.024	0.385	1.108	273-513
1-Propanol	11.099	6.144	112.405	0.535	0.448	273-453
1-Butanol	11.560	7.294	114.703	0.817	0.816	313-453
1-Pentanol	12.155	8.242	117.268	0.642	0.578	295-415
1-Hexanol	13.425	8.671	123.380	0.538	0.462	308-418
1-Heptanol	13.744	9.725	124.818	0.757	0.579	333-443
1-Octanol	13.843	10.807	126.243	0.639	0.685	333-453
QLF-Solid	v_1^* (cm ³ /mol)	r_1	ε_{11}/k (K)	AAD _P (%)	AAD _p (%)	T_{range} (K)
Methanol	13.686	2.803	118.095	0.638	1.058	285-470
Ethanol	10.418	5.174	113.311	0.765	0.292	280-485
1-Propanol	10.630	6.500	114.333	0.886	0.318	270-435
1-Butanol	11.756	7.283	118.514	0.698	0.205	310-450
1-Pentanol	12.172	8.324	120.355	0.698	0.195	295-415
1-Hexanol	13.205	8.929	125.075	0.832	0.152	305-415
1-Heptanol	13.496	9.990	126.931	0.864	0.175	330-440
1-Octanol	14.238	10.637	129.790	0.910	0.228	330-450
2-Propanol	11.457	6.040	107.374	0.885	0.378	270-445
Water	5.633	3.069	122.955	0.184	0.370	273-373

801 데이터 베이스[76]에서 얻은 실험 데이터를 사용한 것에서 그 차이가 발생한 것으로 예상된다.

앞서 언급한 상태방정식 매개변수의 결정 방법을 이용하여 약물에 대해 계산한 결과는 표 3.3에 나타내었다. 트리클로산의 경우 포화 증기 압력, 포화 액체 밀도 데이터가 없어 승화 압력 데이터 만으로 매개변수를 결정하였고 그 결과 AAD_P 와 AAD_ρ 값이 표시되지 않았다. 다른 약물들의 경우에도 녹는점 데이터가 1 기압 외에는 문헌값이 존재하지 않아 고체, 액체, 기체 모두 계산 가능하다는 점을 보다 확실히 확인하기 위하여 약물 외에 메탄, 벤젠도 추가로 계산을 진행하였다[76, 89-93]. 표 3.3에 나타나있는 매개변수를 이용하여 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도를 계산한 결과를 그림 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9에 나타내었다. 그림을 보면 계산된 압력이 실험 결과와 잘 일치하는 것을 확인할 수 있고 특히 삼중점에서 빠르게 증가하는 압력도 잘 표현하는 것을 확인할 수 있다.

3.5 분자 동역학 모사를 통한 밀도의 예측

앞서 트리클로산의 경우, 포화 증기 압력, 포화 액체 밀도 데이터가 없어 승화 압력 데이터 만으로 매개변수를 결정하였듯이, 고체에 대한 상태방정식의 적용에 큰 걸림돌로 작용하는 문제는 순수한 고체의 물성에 대한 자료가 액체와 기체에 비해 크게 부족하다는 점이다. 필요한 물성 자료가 문헌에 존재하지 않을 경우, 일반적으로 직접 측정을 하거나 그룹 기여법을 통해 예측을 하지만 그룹 기여법의 경우 가산성(additivity)을 기반으로 하기 때문에 분자 구조가 복잡한 고체의

표 3.3 약물의 매개변수 및 오차

Component	V_1^* (cm ³ /mol)	r_1	ε_{11}/k (K)	AAD _P (%)	AAD _p (%)	U _{SB} (J/mol)
Methane	7.636	4.675	49.09	0.578	0.921	-237.2
Benzene	11.213	7.463	126.724	0.956	0.364	-2632.7
Triclosan	9.75	19.545	136.621	-	-	-1597.77
IPBC	11.685	13.957	152.399	1.175	2.604	-1325.59
Salicylic acid	9.224	11.166	146.688	3.642	1.351	-1774.05
TCC	13.997	15.139	189.75	5.531	2.792	-2477.66

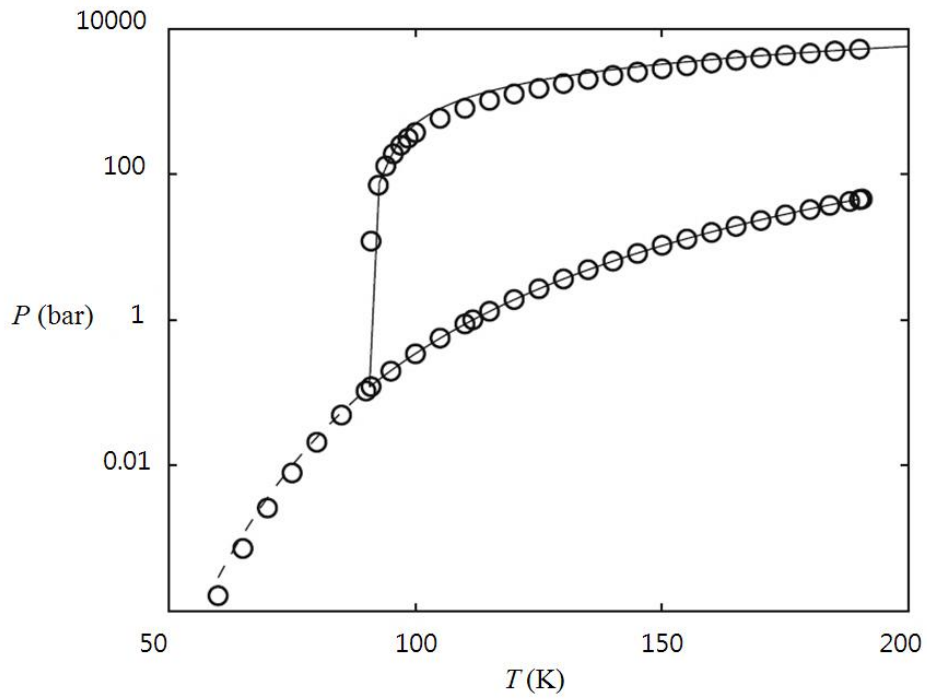


그림 3.4 메탄의 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도 : ○, 실험값;
 실선, QLF-Solid

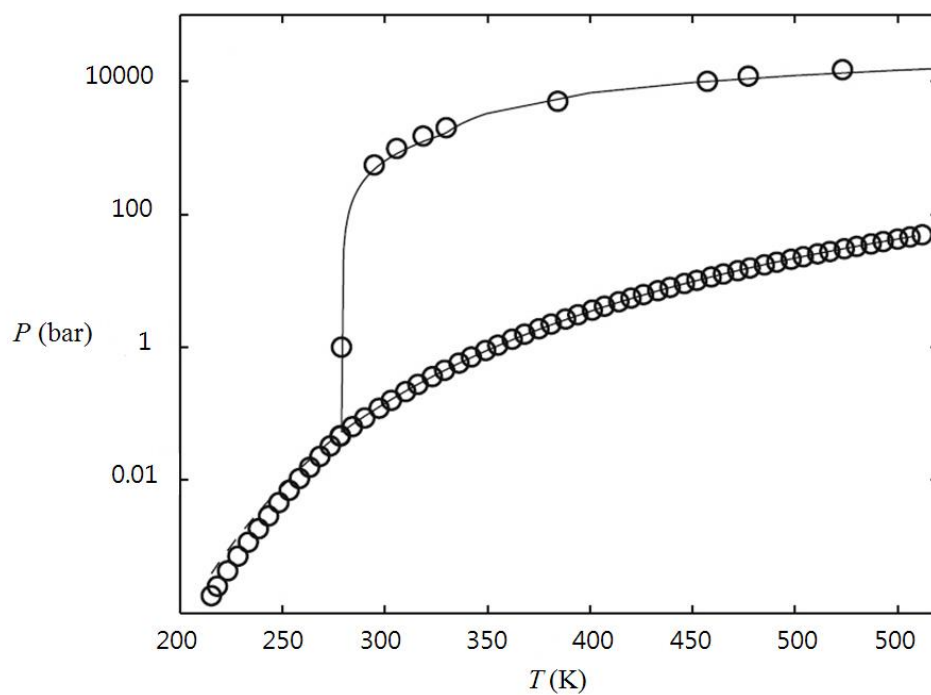


그림 3.5 벤젠의 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도 : ○, 실험값;
 실선, QLF-Solid

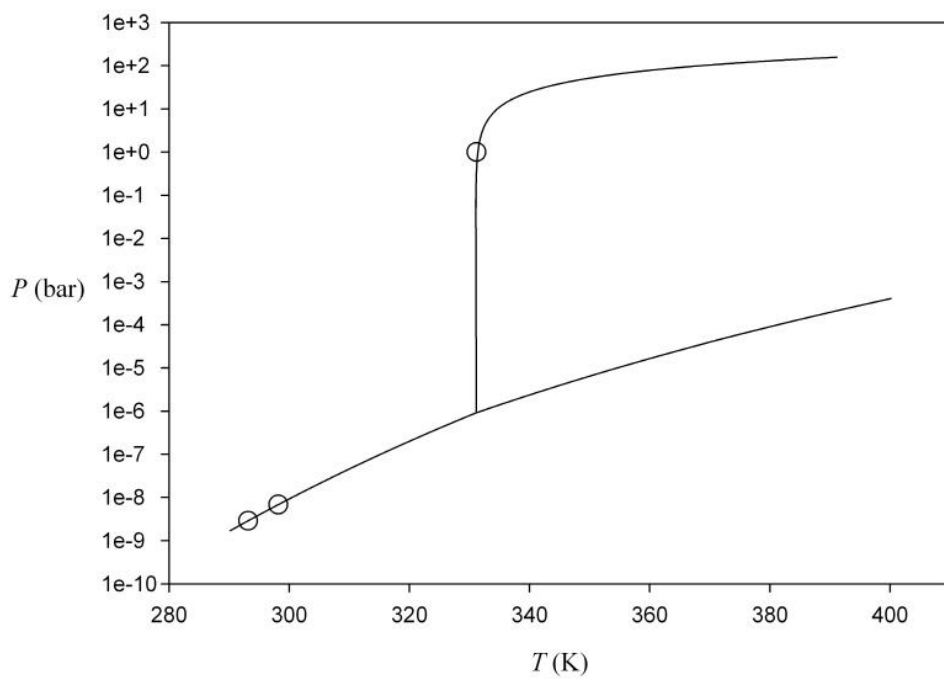


그림 3.6 트리클로산의 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도 : ○, 실험값; 실선, QLF-Solid

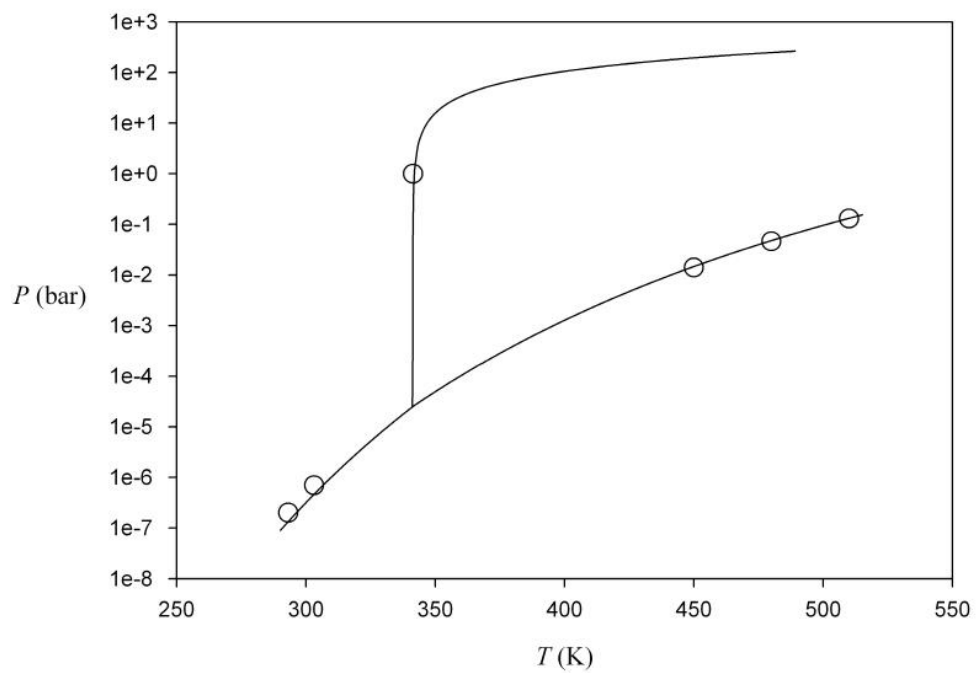


그림 3.7 IPBC의 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도 : ○, 실험값; 실선, QLF-Solid

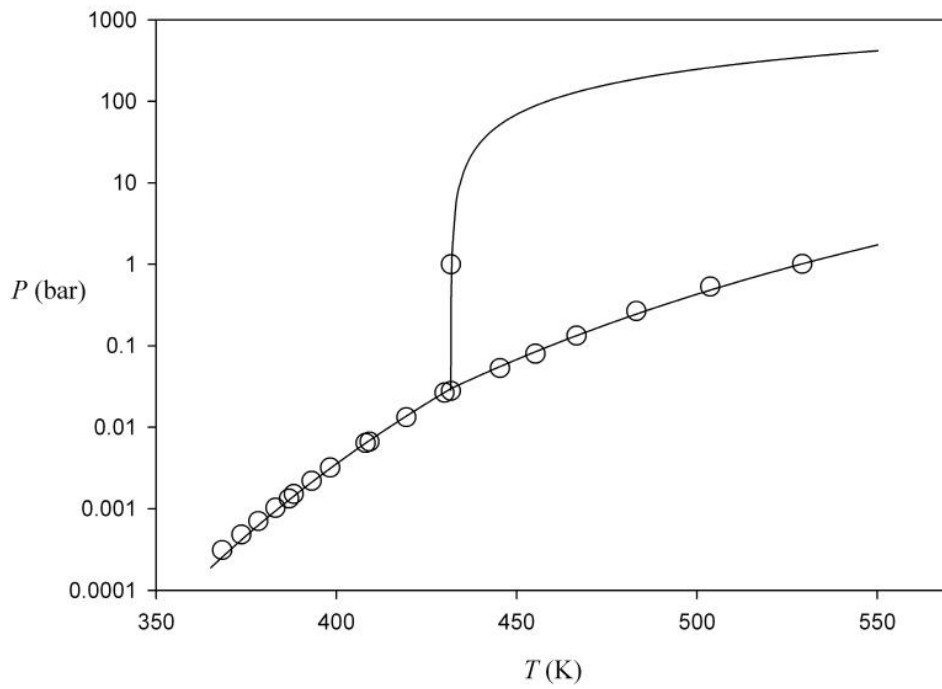


그림 3.8 살리실산의 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도 : ○, 실험값; 실선, QLF-Solid

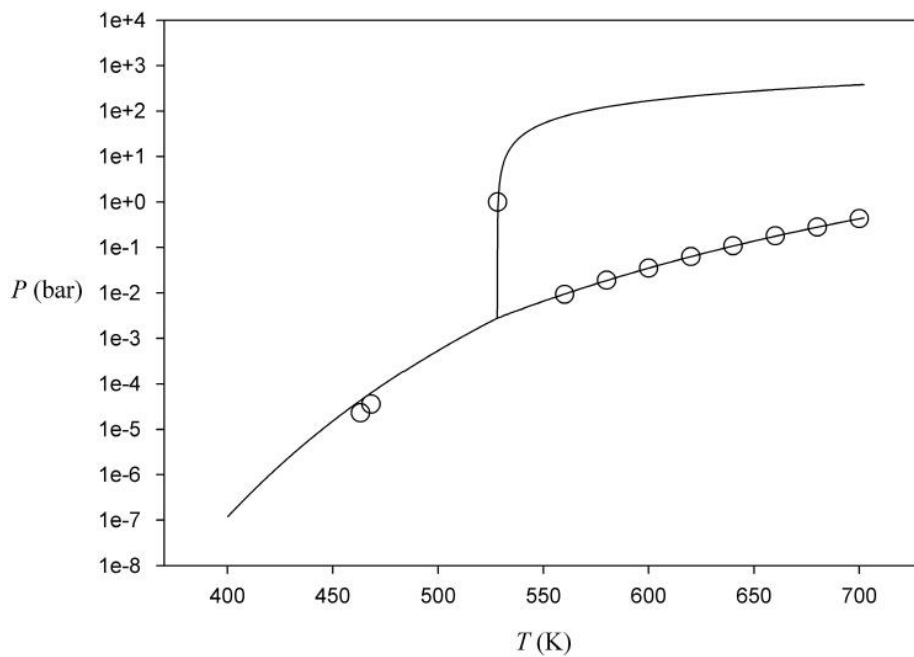


그림 3.9 트리클로카반의 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도 :

○, 실험값; 실선, QLF-Solid

경우, 이마저도 쉽지 않은 것이 현실이다. 반면, 분자 동역학 모사는 근거리 상호작용에 국한되지 않고 계산 중에 수소 결합과 같은 지향성(directional) 상호작용, 정전기적 상호작용과 같은 원거리 상호작용 그리고 물질의 구조를 고려할 수 있고, 복잡한 시스템에 대해서 입체화학(stereochemistry), 격자 구조, 분자 회합에 대한 효과를 이해할 수 있다. 따라서, 부족한 고체의 자료를 보충하기 위하여 분자간 상호작용을 정확하게 예측하고 계산할 수 있는 분자 동역학 모사를 이용해 밀도를 예측해 보았다.

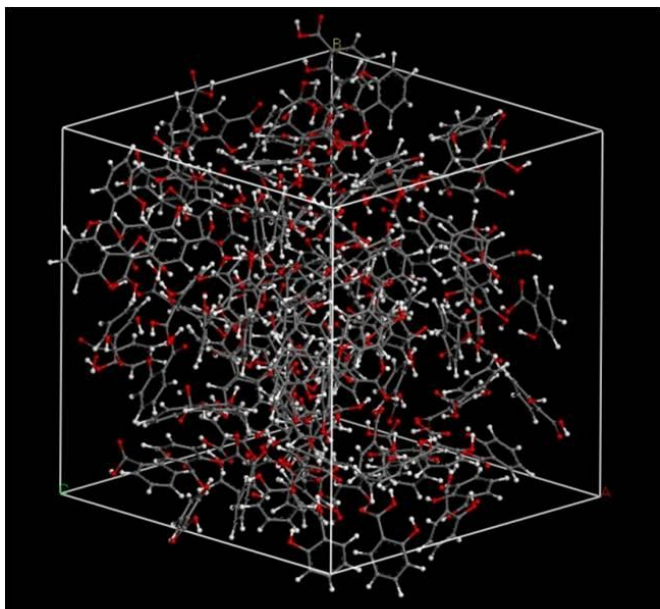
3.5.1 재료

에탄올(ethanol, min. 99.9 %), 1-프로판올(1-propanol, min. 99.9 %), 1-부탄올(1-butanol, min. 99.7 %), 1-펜탄올(1-pentanol, min. 99.0 %), 1-헥산올(1-hexanol, min. 99.0 %), 트리클로카반(triclocarban, min. 99.0 %)은 Sigma Aldrich(세인트루이스, 미주리, 미국)에서 구매하였다. 1-헵탄올(1-heptanol, min. 98.0 %)은 Tokyo Chemical Industry(동경, 일본)에서 구매하였다. 트리클로산(triclosan, min. 99.0 %), IPBC(min. 99.0 %)는 KCI(주)(서울, 대한민국)에서 구매하였다. 살리실산(Salicylic acid, min. 99.0 %)은 삼전화학(주)(서울, 대한민국)에서 구매하였다. 모든 화학 물질은 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

3.5.2 방법

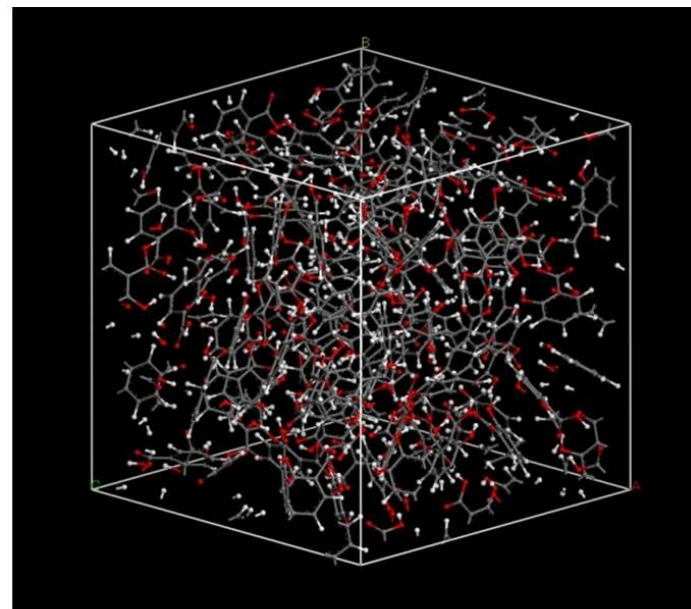
분자 동역학 모사는 Materials Studio 5.5(엑셀리스, 샌디에고, 캘리포니아)를 사용하여 수행하였고, *ab initio* COMPASS(Condensed-phase Optimized Molecular Potentials for Atomistic Simulation Studies)[94] 역장이 이용되었다.

모사에 사용된 분자 구조는 DMol³의 양자 계산 모듈을 이용하여 얻었다. 이 분자 구조들을 이용하여 트리클로산(85 분자), IPBC(93 분자), 살리실산(107 분자), 트리클로카반(77 분자), 에탄올(250 분자), 1-프로판올(217 분자), 1-부탄올(177 분자), 1-펜탄올(150 분자), 1-헥산올(130 분자), 그리고 1-헵탄올(115 분자) 각각 10개의 무정형 셀을 298.15 K 에서 만들었다. 무정형 셀은 periodic boundary condition으로 만들어졌고 셀의 크기는 3 nm × 3 nm × 3 nm 이다. 이렇게 만들어진 무정형 셀은 낮은 포텐셜 에너지를 가지고 셀 안의 분자들이 효율적으로 packing이 되도록 하기 위한 에너지 최소화 대상이 되고, 이를 위해, 각 물질마다 10개의 무정형 셀 중에서 에너지가 가장 낮은 배열을 가지는 셀을 선택하여 에너지 최소화 작업을 수행하였다. 에너지 최소화는 알맞지 않은 상호작용을 없애고 제일 낮은 에너지 상태를 만들기 위해 steepest decent와 Fletcher-Reeves conjugate gradient 방법을 사용하였다. 그림 3.10을 보면, 살리실산의 단위 셀의 에너지가 최소화된 구조가 처음의 구조에 비해 효율적으로 packing이 이루어졌음을 알 수 있다. 에너지 최소화 후에, 분자 동역학 모사는 equilibration stage와 production stage의 2 단계로 진행이 된다. Equilibration stage에서는, 무정형 셀이 298.15 K 에서, 평형 밀도에



Initial Cell

$$E_{\text{pot}} = 445.157 \text{ kcal/mol}$$



Energy Minimized Cell

$$E_{\text{pot}} = -5560.939 \text{ kcal/mol}$$

그림 3.10 298.15 K 에서 살리실산의 초기 단위 셀의 구조와 에너지가 최소화된 단위 셀의 구조

도달하기 위해 등온 조건(NVT)과 등압 조건(NPT) 하에서 2 ns 이상 안정화된다. NVT와 NPT의 2 단계로 모사를 진행하는 이유는 국부적 최소값(local minima) 사이의 에너지 장벽에 열에너지를 제공하여 준-안정 상태(metastable state)인 국부적 최소값에 갇히는 것을 막기 위해서이다. 평형에 도달하는 시간은 시스템의 원자의 수에 의존하기 때문에, 시스템의 전체 에너지가 안정화 될 때까지 모사를 진행한다. 분자 동역학 모사 동안 살리실산의 시간에 따른 에너지 변화는 그림 3.11에 나타내었다. 그림 3.11을 보면, 약 2 ns 이면 시간에 따른 에너지의 변화가 없는 평형에 도달하는 것을 알 수 있다. Production stage에서는, 평형화된 구조를 298.15 K 에서 500 ps 이상 NVT 앙상블을 수행하였다. 온도와 압력을 유지하기 위하여 각각 Anderson thermostat 과 Anderson barostat 을 사용하였고 비-결합 반 데르 발스 상호작용과 정전기적 상호작용은 1.85 nm의 그룹 기반의 cutoff distance를 적용하여 계산하였다. Trajectory frame은 production stage 동안 매 50 ps 마다 저장하였다. 정확한 데이터와 표준 편차를 얻기 위해 모든 과정은 3번 반복하였다.

3.5.3 결과 및 고찰

Equilibration stage에서 NPT 모사까지 수행한 뒤 얻은 밀도 값을 표 3.4, 3.5 에 나타내었다. 표 3.4, 3.5를 보면, 문헌에 보고 된 실험 값과 계산된 값이 잘 일치하는 것을 알 수 있다. 두 밀도 값이 비슷한 것은 분자 간 상호작용이 효과적으로 최적화 되었고 따라서 구조가 실제와 같이 packing 되었다는 것을 의미한다. IPBC의 경우 문헌값이 없어

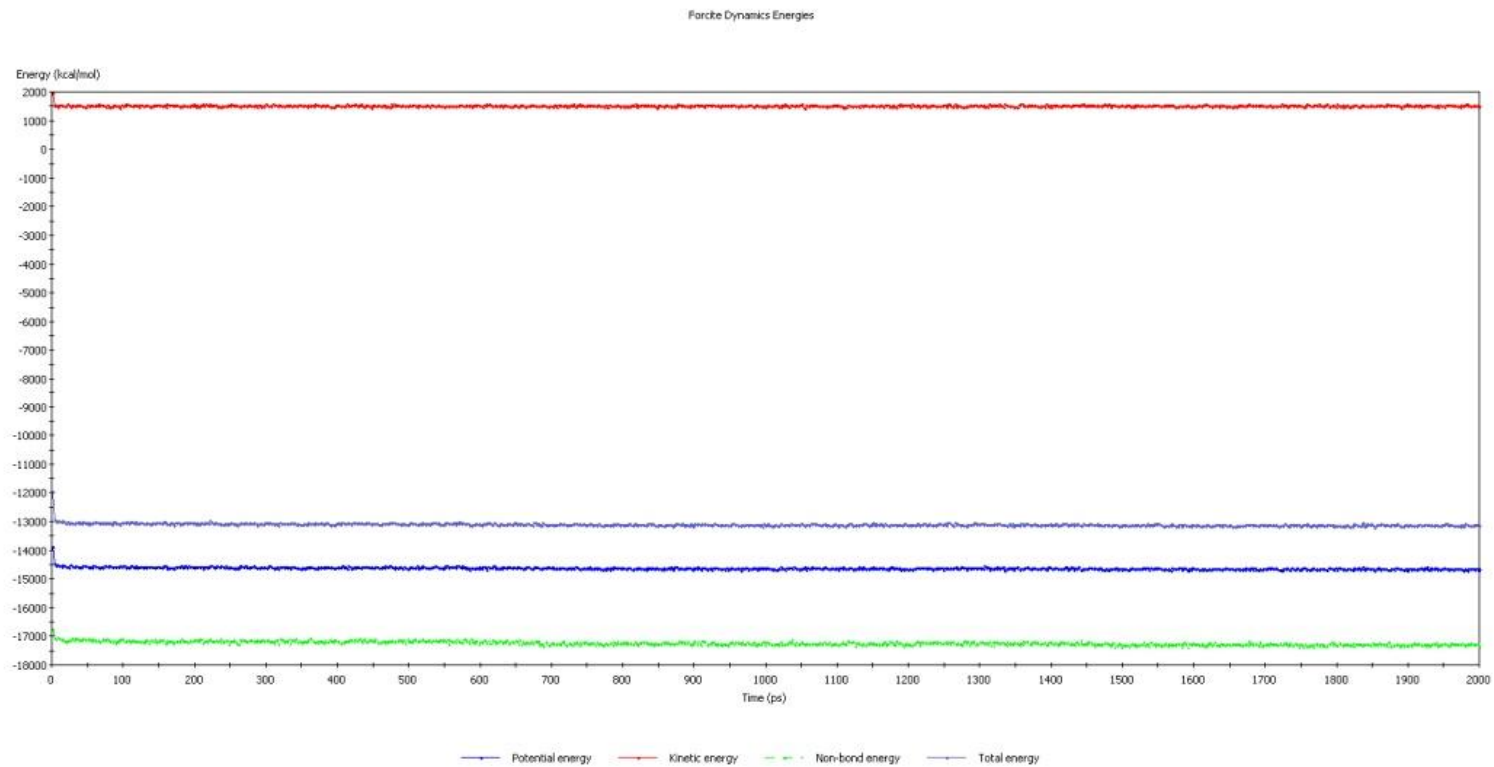


그림 3.11 시간에 따른 Potential energy, Kinetic energy, Non-bond energy, Total energy 그래프

표 3.4 298.15 K 에서 순수한 알코올의 실험 밀도와 분자 동역학
모사로 구한 밀도의 비교 (g/cm³)

substances	ethanol	1-propanol	1-butanol	1-pentanol	1-hexanol	1-heptanol
experimental density	0.789	0.803	0.810	0.811	0.814	0.819
simulated density	0.782 ₁₀	0.794 ₁₀	0.801 ₉	0.805 ₉	0.809 ₉	0.809 ₉

표 3.5 298.15 K 에서 약물의 실험 밀도와 분자 동역학 모사로 구한
밀도의 비교 (g/cm³)

substances	triclosan	IPBC	salicylic acid	triclocarban
experimental density	1.490	-	1.443	1.530
simulated density	1.469 ₁₀	1.612 ₇	1.442 ₈	1.542 ₈

직접적인 비교는 할 수 없지만 다른 물질들의 결과로 미루어볼 때, IPBC 역시 모사 결과가 잘 얻어졌을 것으로 예상된다. 알코올뿐만 아니라 구조가 복잡하고 수소결합을 하는 고체 약물도 정확하게 밀도를 예측할 수 있는 점으로 미루어보아, 분자 모사는 분자간 상호작용을 정확하게 예측하고 계산할 수 있고 밀도 데이터가 부족할 때 사용할 수 있는 효과적이고 강력한 방법임을 알 수 있다.

밀도를 구하기 위해 equilibration stage에서 NPT 모사까지 수행한 셀을 이용하면, 여러 상호작용에 대한 정보를 가지고 있고 많은 산업 공정에서 중요하게 사용되고 있는 용해도 매개변수를 정확하게 예측할 수 있다. 자세한 내용은 부록B에 나타내었다.

3.6 혼합물의 결과 및 고찰

지금까지 얻은 약물과 알코올의 매개변수를 이용하여 알칸올에 대한 약물의 고체-액체 상평형 거동을 계산한 결과는 그림 3.12, 3.13, 3.14, 3.15과 표 3.6과 같다. 그림과 표를 보면 트리클로산은 평균 0.7%, IPBC는 평균 1.4%의 오차를 보이고 살리실산은 평균 0.25%, 트리클로카반은 평균 1% 오차를 보여 전체적으로 실험값과 계산값이 잘 일치함을 알 수 있다.

마지막으로 다른 그룹의 실험 논문을 통해 얻은 데이터들을 계산하여 활동도 계수 모델들과 비교해 보았다[95-97]. 표 3.7를 보면, 활동도 계수 모델들이 잘 설명하지 못하는 실험 데이터들을 QLF-Solid 상태방정식으로 보다 잘 설명 할 수 있음을 확인할 수 있다. 고체-액체 상평형 계산만 놓고 보았을 때, 활동도 계수 모델이 계산하기가 좀 더

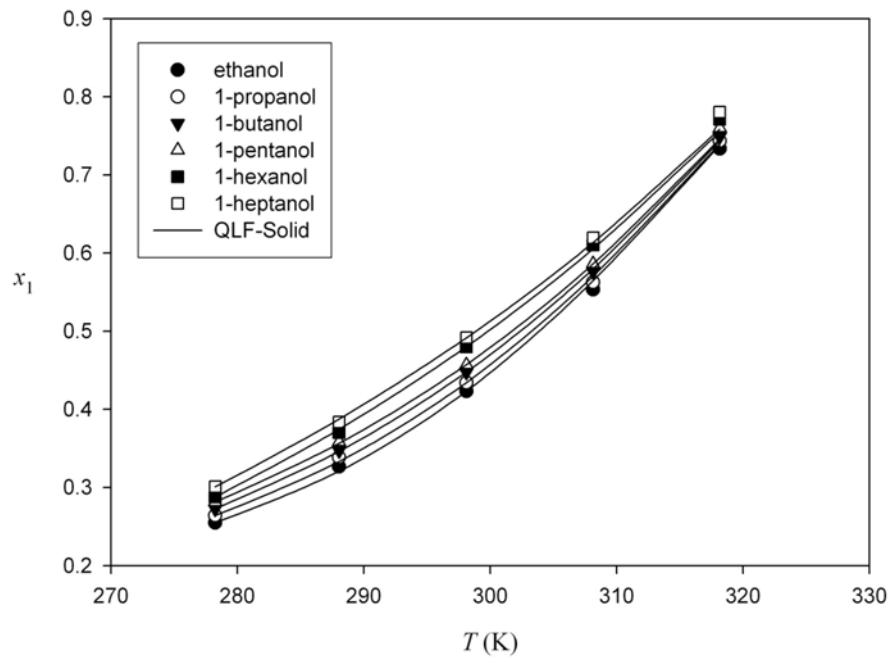


그림 3.12 Alkanol에 대한 트리클로산의 고체-액체 상평형 거동 계산

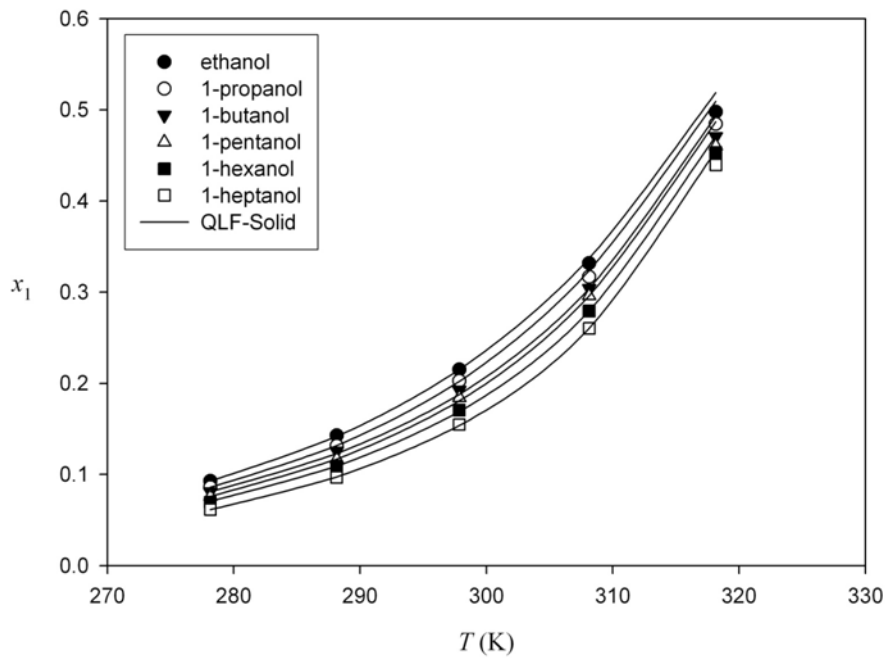


그림 3.13 Alkanol에 대한 IPBC의 고체-액체 상평형 거동 계산

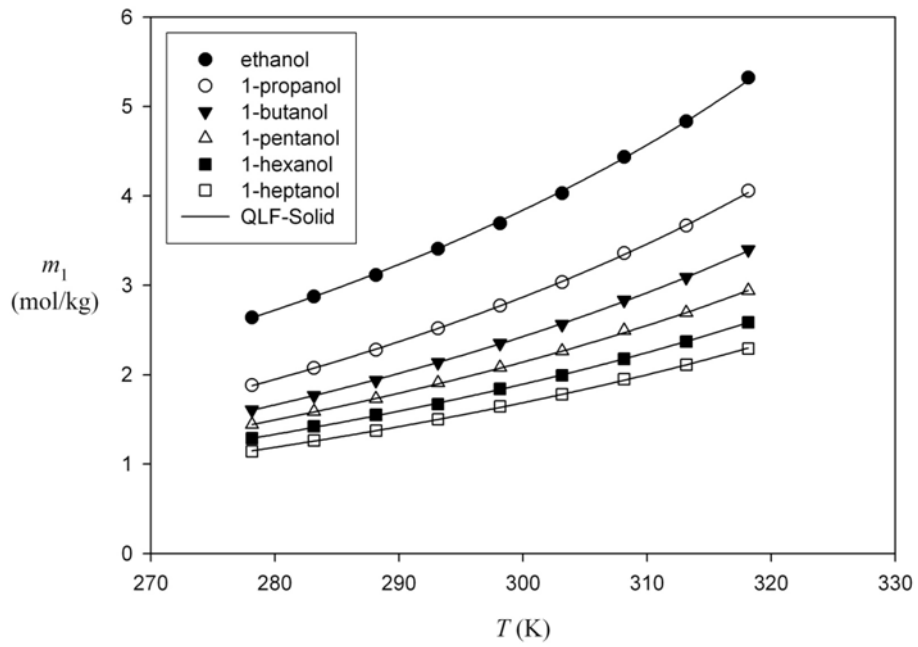


그림 3.14 Alkanol에 대한 살리실산의 고체-액체 상평형 거동 계산

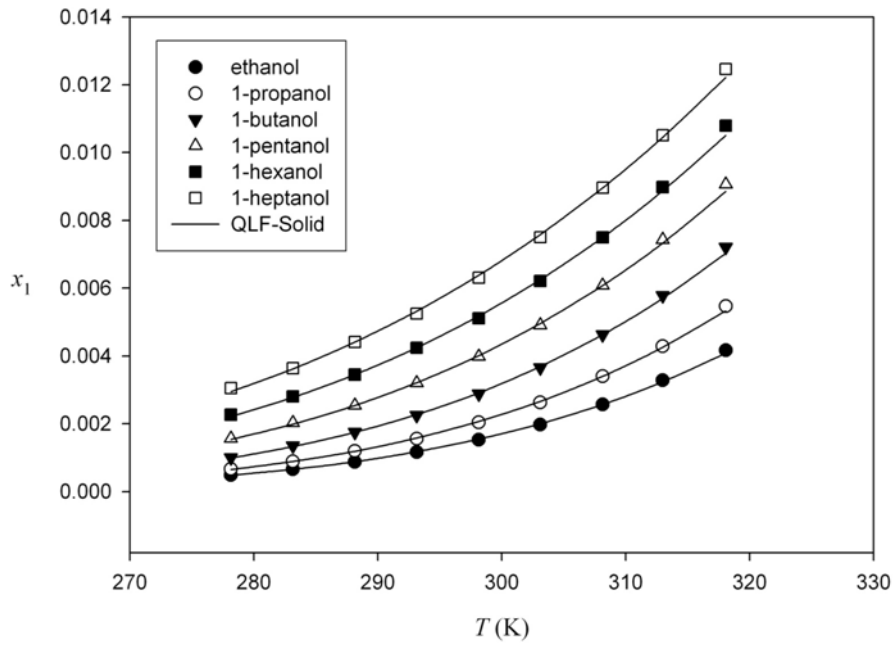


그림 3.15 Alkanol에 대한 트리클로카반의 고체-액체 상평형 거동 계산

표 3.6 Alkanol에 대한 약물의 고체-액체 상평형 거동 계산의 오차

AAD _x (%)	ethanol	1-propanol	1-butanol	1-pentanol	1-hexanol	1-heptanol
triclosan	0.869	0.696	0.337	0.494	0.808	0.942
IPBC	1.306	1.499	1.846	1.564	1.307	0.971
salicylic acid	0.310	0.228	0.206	0.227	0.281	0.218
TCC	0.993	1.005	1.006	1.051	0.973	1.041

표 3.7 다른 그룹의 실험 데이터에 대한 활동도 계수 모델과 QLF-Solid
상태방정식의 비교 [95-97]

AAD x (%)	NRTL	UNIQUAC	Wilson	this work
Salicylic acid – 2-Propanol	3.552	3.162	8.649	0.868
Salicylic acid – Water	18.102	14.374	12.270	3.494
Salicylic acid – Acetone	5.432	6.036	7.883	4.306
Salicylic acid – Propylene glycol	4.453	4.547	4.422	2.917
Triclocarban – 1-Heptane	27.892	27.974	18.139	7.714
Triclocarban – 1-Octanol	3.899	3.860	3.858	3.094

편하고 쉬운데다 계산 성능도 어느 정도 만족스러워 상태방정식을 통한 계산이 불필요하게 느껴질 수 있는 것이 사실이지만 표 3.5를 통해 알 수 있듯이 QLF-Solid 상태방정식이 성능 면에서 확연하게 개선된 결과를 보여주고 있고 이 매개변수를 그대로 이용하여 고체와 관련된 다른 계산, 즉, 고체-기체 상평형 계산도 가능하다는 점에서 그 의미가 크다고 할 수 있다.

4. 결론 및 향후 과제

본 연구에서는, 먼저 신뢰성 있는 정확한 고체 상평형 실험 데이터를 얻기 위해 순수한 용매인 알칸올(에탄올, 1-프로판올, 1-부탄올, 1-펜탄올, 1-헥산올, 그리고 1-헵탄올)에 대한 약물(트리클로산, IPBC, 살리실산, 트리클로카반)의 고체-액체 상평형 실험을 진행하였다. 순수한 알칸올 용매에 대한 약물의 용해도는 온도가 증가함에 따라 증가하는 것을 확인하였고, 활동도 계수 모델인 NRTL, UNIQUAC, Wilson 모델을 사용하여 계산한 결과 모두 좋은 상평형 결과를 나타내었다. 또한, 고체의 열역학적 물성을 기술하기 위해 확장된 Veytsman 확률분포 식을 구하고 이로부터 상태방정식을 유도하였다. 새로운 상태방정식으로 순수한 고체의 용융 압력, 승화 압력, 증기압 그리고 혼합물의 고체-액체 평형 데이터를 재현한 결과 모두 좋은 상평형 결과를 나타내었다. 마지막으로, 기체와 액체에 비해 부족한 고체의 물성값을 정확히 예측하고 실험 결과에 대한 분석을 위해 분자 모사를 진행하여 그 방법을 제시하였다. 분자 모사를 통해 구한 밀도는 문헌값과 일치하였으며, DMol³라는 양자 계산 모듈을 이용한 정량 분석을 통해, 트리클로카반의 낮은 용해도를 설명하였다.

이러한 열역학 기반 연구의 결과물은 공정 산업의 근간이 되는 열역학적 모델링의 핵심 정보이고 기초 기술이므로 향후 국가적 기간 산업의 하나가 될 공정 개발, 설계 및 화학 플랜트 관련 산업에서 필수 기반 기술로 응용이 될 것으로 기대된다. 특히, 열역학적 모델로 검증이 된 정확한 데이터를 얻을 수 있는 고체-액체 상평형 실험 장치 및 실험 방법은 고부가가치 산업인 바이오시밀러 산업 등에 직접적으로

활용이 가능한 추출, 결정화 등의 공정에 필수적인 데이터의 생산에 기여를 할 것으로 기대되고, 고체•액체•기체 세 가지 상 모두 계산 가능한 상태방정식은 해석 모델 개발에 기여 및 응용이 될 것으로 예상된다. 또한, 현재 검증된 물성 데이터베이스의 사용량은 공정 산업 발전과 더불어 증가하고 있는데, 본 연구를 통하여 얻어진 데이터가 물성 데이터베이스 구성에 기여를 할 수 있을 것으로 생각되고 화장품과 제약, 농화학 산업 등의 바이오 관련 분야에서부터 정유 또는 엔지니어링 산업에 이르기까지 매우 다양한 분야에서의 응용이 기대된다. 분자 모사를 통해서만 부족한 물성 데이터베이스의 보충과 상호작용에 대한 기본적인 메커니즘과 분자 간 에너지의 기여에 대해 분자 수준의 이해 및 통찰력을 통한 난해한 문제의 검증에 기여할 수 있을 것으로 예상된다.

현재 QLF-Solid 상태방정식으로 물의 밀도가 277.15 K 에서 가장 큰 값을 가지는 현상을 설명하지 못하는 한계가 있는데 향후 이 문제를 어떻게 해결할 것인지, 그리고 고체-액체-기체에 대한 압력-온도 상선도에서 고체-액체의 slope이 다를 때 물리적 의미를 어떻게 설명할 것인지에 대한 연구를 계속해서 진행할 것이다. 또한, 지금까지 얻은 매개변수를 그대로 이용하여 고체-기체 상평형까지 계산 가능할 수 있도록 현재의 상태방정식을 확장하여, 혼합물에 대해서도 고체•액체•기체 세 가지 상 모두 계산 가능한 상태방정식에 대한 연구를 완성할 것이다.

5. 참고 문헌

- [1] H.P. Schweizer, FEMS Microbiol. Lett. 202 (2001) 1-7.
- [2] M. Adolfsson-Erici, M. Petterson, J. Parkkonen, J. Sturve, Chemosphere 46 (2002) 1485-1489.
- [3] H.C. Bailey, J.R. Elphick, A. Potter, E. Chao, B. Zak, Water Res. 33 (1999) 2410-2414.
- [4] L. Juergensen, J. Busnarda, P.Y. Caux, R. Kent, Environ. Toxicol. 15 (2000) 201-213.
- [5] M.S. Shin, S.C. Choi, Y.D. Kwak, S.H. Seo, H.I. Jeong, K.H. Seo, US Patent 5,886,031 (1999).
- [6] M.S. Shin, S.C. Choi, Y.D. Kwak, S.H. Seo, H.I. Jeong, K.H. Seo, US Patent 6,054,450 (2000).
- [7] S. Badreshia, J.G. Marks, Am. J. Contact Dermat. 13 (2002) 77-79.
- [8] I. Raskin, Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol. 43 (1992) 439-463.
- [9] L. Popova, T. Pancheva, A. Uzunova, Bulg. J. Plant Physiol. 23 (1997) 85-93.
- [10] D.F. Klessig, J. Malamy, Plant Mol. Biol. 26 (1994) 1439-1458.
- [11] J.R. Harper, N.E. Balke, Plant Physiol. 68 (1981) 1349-1353.
- [12] W. Khan, B. Prithviraj, D.L. Smith, J. Plant Physiol. 160 (2003) 485-492.
- [13] D. L. Breneman, J. M. Hanifin, C. A. Berge, B. H. Kewick and P.

- B. Neumann, Cutaneous medicine for the practitioner 66 (2000) 296.
- [14] S. Luby, M. Agboatwalla, D. Feikin, J. Painter, W. Billhimer, A. Altaf and R. Hoekstra, *The Lancet* 366 (2005) 225.
- [15] O. Exner and H. M. Hoffmann, US Patent, 6,121,214 (2000).
- [16] L. R. Charlton and J. T. McGillicuddy, US Patent, 6,224,886 (2001).
- [17] A. C. Moffat, M. D. Osselton and B. Widdop, *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, 3rd ed., Vol. 2, Pharmaceutical Press, London (2004).
- [18] D.M. Aragón, M.A. Ruidiaz, E.F. Vargas, C. Bregni, D.A. Chiappetta, A. Sosnik, F. Martínez, *J. Chem. Eng. Data* 53 (2008) 2576–2580.
- [19] F.L. Nordström, Å.C. Rasmuson, *J. Chem. Eng. Data* 51 (2006) 1668–1671.
- [20] X. Wang, C.S. Ponder, D.J. Kirwan, *Crystal Growth Des.* 5 (2005) 85–92.
- [21] A. Shalmashi, A. Eliassi, *J. Chem. Eng. Data* 53 (2008) 199–200.
- [22] H. Matsuda, K. Kaburagi, S. Matsumoto, K. Kurihara, K. Tochigi, K. Tomono, *J. Chem. Eng. Data* 54 (2009) 480–484.
- [23] K. De Fina, T. Sharp, L. Roy, W. Acree, *J. Chem. Eng. Data* 44 (1999) 1262–1264.
- [24] B. Bouillot, S. Teychene, B. Biscans, *Fluid Phase Equilib.*, 309 (2011) 36–52.

- [25] A. Paruta, B. Sciarrone, N. Lordi, J. Pharm. Sci. 53 (1964) 1349–1353.
- [26] H. Fung, T. Higuchi, J. Pharm. Sci. 60 (1971) 1782–1788.
- [27] S. Yalkowski, S. Valvani, T. Roseman, J. Pharm. Sci. 72 (1983) 866–870.
- [28] A. Jouyban, W.E. Acree Jr., Journal of Pharmaceutical Sciences 9 (2006) 262–269.
- [29] D. M. Arogón, A. Sosnik and F. Martínez, J. Sol. Chem., 38, 1493 (2009).
- [30] D. Wei, L. Chen, Fluid Phase Equilib. 277 (2009) 9–15.
- [31] Q.S. Ki, Z. Ki, S. Wang, J. Chem. Eng. Data 52 (2007) 151–153.
- [32] K. Ochi, Y. Kato, T. Saito, K. Kurihara, K. Kojima, Korean J. Chem. Eng. 14 (1997) 365–368.
- [33] R.R. Fu, W.D. Yan, M. Zhu, J. Chem. Eng. Data 49 (2004) 262–263.
- [34] J.V. Sengers, International Union of Pure and Applied Chemistry. Commission on Thermodynamics, Equations of State for Fluids and Fluid Mixtures, 1st ed., Elsevier, Amsterdam, New York, 2000.
- [35] R.H. Lacombe, I.C. Sanchez, J. Phys. Chem. 80 (1976) 2569–2580.
- [36] D.-Y. Peng, D.B. Robinson, Ind. Eng. Chem. Fund. 15 (1976) 59–64.
- [37] S.H. Huang, M. Radosz, Ind. Eng. Chem. Res. 29 (1990) 2284–

2294.

- [38] W.D. Seider, J.D. Seader, D.R. Lewin, Product and Process Design Principles: Synthesis, Analysis, and Evaluation, second ed., Wiley, New York, 2004.
- [39] J.M. Prausnitz, R.N. Lichtenthaler, E.G.D. Azevedo, Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria, third ed., Prentice-Hall PTR, Upper Saddle River, NJ, 1999.
- [40] K. Nagaoka, T. Makita, Int. J. Thermophys. 8 (1987) 415-424.
- [41] H. Wenzel, G. Schmidt, Fluid Phase Equilib. 5 (1980) 3-17.
- [42] E. Lang, H. Wenzel, Fluid Phase Equilib. 51 (1989) 101-117.
- [43] D. Gean, H. Wenzel, J. Supercrit. Fluids 15 (1999) 97-108.
- [44] A. Yokozeki, Int. J. Thermophys. 25 (2004) 643-668.
- [45] A. Yokozeki, Int. J. Thermophys. 24 (2003) 589-620.
- [46] P.H. Salim, M.A. Trebble, Fluid Phase Equilib. 93 (1994) 75-99.
- [47] C. Vega, L.G. MacDowell, C. McBride, F.J. Blas, A. Galindo, E. Sanz, J. Mol. Liq. 113 (2004) 37-51.
- [48] F.J. Blas, A. Galindo, C. Vega, Mol. Phys. 101 (2003) 449-458.
- [49] F.J. Blas, E. Sanz, C. Vega, A. Galindo, J. Chem. Phys. 119 (2003) 10958-10971.
- [50] N. Elvassore, J.M. Prausnitz, Fluid Phase Equilib. 194-197 (2002) 567-577.
- [51] B.J. Alder, W.G. Hoover, D.A. Young, J. Chem. Phys. 49 (1968) 3688-3696.
- [52] B.J. Alder, T.E. Wainwright, Phys. Rev. 127 (1962) 359.

- [53] H.C. Longuet-Higgins, B. Widom, *Mol. Phys.* 100 (2002) 23–27.
- [54] A. Yokozeki, *Int. J. Thermophys.* 26 (2005) 743–765.
- [55] A. Yokozeki, *Appl. Energ.* 81 (2005) 334–349.
- [56] A. Yokozeki, *Appl. Energ.* 81 (2005) 322–333.
- [57] A. Yokozeki, *Fluid Phase Equilib.* 222–223 (2004) 55–66.
- [58] B. Toma, *J. Chem. Phys.* 63 (1975) 4084.
- [59] N.F. Carnahan, K.E. Starling, *J. Chem. Phys.* 51 (1969) 635–636.
- [60] R.A. Heidemann, J.M. Prausnitz, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 73 (1976) 1773–1776.
- [61] H. Renon, J.M. Prausnitz, *AIChE J.* 14 (1968) 135–144.
- [62] D.S. Abrams, J.M. Prausnitz, *AIChE J.* 21 (1975) 116–128.
- [63] G.M. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 127–130.
- [64] A. Shalmashi, A. Eliassi, *J. Chem. Eng. Data* 53 (2008) 199–200.
- [65] H. Matsuda, K. Kaburagi, S. Matsumoto, K. Kurihara, K. Tochigi, K. Tomono, *J. Chem. Eng. Data* 54 (2009) 480–484.
- [66] K. De Fina, T. Sharp, L. Roy, W. Acree, *J. Chem. Eng. Data* 44 (1999) 1262–1264.
- [67] B.A. Veytsman, *J. Phys. Chem.* 94 (1990) 8499–8500.
- [68] M.S. Shin, H. Kim, *Fluid Phase Equilib.* 246 (2006) 79–88.
- [69] B.N. Taylor, C.E. Kuyatt, *Guidelines for Evaluating and Expressing the Uncertainty of NIST Measurement Results*, 1994 ed., NIST.
- [70] J.B. Dalton, C.L.A. Schmidt, *J. Biol. Chem.* 103 (1933) 549–578.
- [71] X.Z. Jin, K.C. Chao, *J. Chem. Eng. Data* 37 (1992) 199–203.

- [72] L.A. Ferreira, E.A. Macedo, S.P. Pinho, *Ind. Eng. Chem. Res.* 44 (2005) 8892–8898.
- [73] M.S. Dunn, F.J. Ross, L.S. Read, *J. Biol. Chem.* 103 (1933) 579–595.
- [74] P. Ramasami, *J. Chem. Eng. Data* 47 (2002) 1164–1166.
- [75] H. Kuramochi, H. Noritomi, D. Hoshino, K. Nagahama, *Biotechnol. Prog.* 12 (1996) 371–379.
- [76] DIPPR 801 Database, Design Institute for Physical Property Data, American Institute of Chemical Engineers, 2002.
- [77] S.I. Sandler, *Chemical, Biochemical, and Engineering Thermodynamics*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 2005.
- [78] J. M. Prausnitz, R. N. Lichtenthaler, E. G. de Azevedo, *Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria*, 3rd ed., Prentice Hall PTR, New Jersey, 1999.
- [79] D. M. Aragón, M. A. Ruidiaz, E. F. Vargas, C. Bregni, D. A. Chiappetta, A. Sosnik, F. Martínez, *J. Chem. Eng. Data* 53 (2007) 2576.
- [80] B. Delley, *J. Chem. Phys.* 113 (2000) 7756.
- [81] J. P. Perdew, K. Burke and M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 77 (1996) 3865.
- [82] J.M. Prausnitz, R.N. Lichtenhalter, E.G. de Azevedo, *Molecular thermodynamics of fluid-phase equilibria*, Prentics-Hall, Englewood Cliffs, 1999.

- [83] E.A. Guggenheim, *Mixtures*, Clarendon Press, Oxford, 1952.
- [84] J.H. Lee, M.S. Shin, H. Kim, K.P. Yoo, *J. Chem. Thermodynamics* 42 (2010) 891–899.
- [85] S.P. Tan, H. Adidharma, M. Radosz, *Ind. Eng. Chem. Res.* 43 (2004) 203–208.
- [86] D.R. Stull, *Ind. Eng. Chem* 39 (1947) 517–540.
- [87] M. Davies, J.I. Jones, *Trans. Faraday Soc.* 50 (1954) 1042–1047.
- [88] DIPPR 801 Database, Design Institute for Physical Property Data, American Institute of Chemical Engineers, 2002.
- [89] ProII Simulator, SimSci-Esscor.
- [90] C. Yokoyama, T. Ebina, S. Takahashi, *Fluid Phase Equilib.* 84 (1993) 207–223.
- [91] A. Jagannadham, C.K. George, *J. Chem. Phys.* 55 (1971) 793–796.
- [92] E.W. Lemmon, M.L. Huber, M.O. McLinden, NIST Reference Fluid Thermodynamic and Transport Properties (REFPROP 8.0), Physical and Chemical Properties Division, Boulder, Colorado, 2007.
- [93] B.D. Smith, R. Srivastava, *Thermodynamic Data for Pure Compounds*, Elsevier, Distributors for the US and Canada, Elsevier Science Pub. Co., Amsterdam, New York, NY, USA, 1986.
- [94] D. Rigby, H. Sun, B.E. Eichinger, *Polym. Int.* 44 (1997) 311–330.
- [95] D.M. Aragón, A. Sosnik, F. Martínez, *J. Solution Chem.* 38 (2009)

1493–1503.

- [96] A. Jouyban, V. Panahi-Azar, F. Khonsari, J. Molecular Liquids 160 (2011) 14–16.
- [97] M.A.A. Fakhree, S. Ahmadian, V. Panahi-Azar, W.E. Acree Jr., A. Jouyban, J. Chem. Eng. Data 57 (2012) 3303–3307.
- [98] B.C. Hancock, P. York, R.C. Rowe, Int. J. Pharm. 148 (1997) 1–21.
- [99] J.H. Hildebrand, R.L. Scott, The Solubility of Nonelectrolytes, 3rd ed., Reinhold, New York, 1950.
- [100] M. Belmares, M. Blanco, W.A. Goddard III, R.B. Ross, G. Caldwell, S.H. Chou, J. Pham, P.M. Olofson, C. Thomas, J Comput. Chem. 25 (2004) 1814–1826.
- [101] I. Tsivintzelis, I.G. Economou, G.M. Kontogeorgis, J. Phys. Chem. B 113 (2009) 6446–6458.
- [102] D. Reuteler-Faoro, P. Ruelle, H. Nam Tran, C. De Reyff, M. Buchmann, J.C. Negre, U.W. Kesselring, J. Phys. Chem. 92 (1988) 6144–6148.
- [103] P.W. Atkins, Physical Chemistry, 6th ed., Oxford University Press, Oxford, 1998.
- [104] P. Nguyen Huu, T. Ho Nam, M. Buchmann, U.W. Kesselring, Int. J. Pharm. 34 (1987) 217–223.
- [105] H. Egawa, S. Maeda, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto, Y. Nakai, Chem. Pharm. Bull. 40 (1992) 819–820.
- [106] J.W. King, Food Sci. Technol. 28 (1995) 190–195.

- [107] J. Marrero, R. Gani, Fluid Phase Equilibria 183–184 (2001) 183–208.
- [108] L. Constantinou, R. Gani, AIChE J., 40 (1994) 1697–1710.
- [109] K.G. Joback, R.C. Reid, Chem. Eng. Commun. 57 (1987) 233–243.
- [110] G.M. Wilson, L.V. Jasperson, AIChE Meeting, New Orleans, LA, 1996.
- [111] D.W. Van Krevelen, Properties of Polymers. Their Estimation and Correlation with Chemical Structure. 2nd ed., Elsevier, Amsterdam, 1976.
- [112] K.L. Hoy, J. Paint Technol. 42 (1970) 115–118.

부록A. 활동도 계수 모델

NRTL 모델은 다음 식과 같다.

$$\ln \gamma_1 = x_2^2 \left[\frac{\tau_{21} G_{21}^2}{(x_1 + G_{21} x_2)^2} + \frac{\tau_{12} G_{12}}{(G_{12} x_1 + x_2)^2} \right]$$

$$G_{12} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{12}), \quad G_{21} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{21})$$

$$\tau_{12} = \frac{\Delta g_{12}}{RT}, \quad \tau_{21} = \frac{\Delta g_{21}}{RT}$$

Δg_{12} , Δg_{21} 그리고 α_{12} 는 NRTL 가변 매개 변수이다. 매개 변수 α_{12} 는 혼합물의 non-randomness와 관련된 것으로 0.20에서 0.47사이의 값을 가진다. 이번 연구에서 매개 변수 α_{12} 의 값으로 0.30을 사용하였고, 따라서 NRTL 모델은 두 개의 가변 매개 변수가 존재한다.

UNIQUAC 모델은 다음 식과 같다.

$$\ln \gamma_1 = \ln \frac{\varphi_1}{x_1} + \frac{z}{2} q_1 \ln \frac{\theta_1}{\varphi_1} + \varphi_2 (l_1 - \frac{r_1}{r_2} l_2) - q_1 \ln(\theta_1 + \theta_2 \tau_{21}) + \theta_2 q_1 \left(\frac{\tau_{21}}{\theta_1 + \theta_2 \tau_{21}} - \frac{\tau_{12}}{\theta_1 \tau_{12} + \theta_2} \right)$$

$$l_1 = \frac{z}{2} (r_1 - q_1) - (r_1 - 1), \quad l_2 = \frac{z}{2} (r_2 - q_2) - (r_2 - 1)$$

$$\tau_{12} = \exp\left(-\frac{\Delta u_{12}}{RT}\right), \quad \tau_{21} = \exp\left(-\frac{\Delta u_{21}}{RT}\right)$$

$$\varphi_1 = \frac{x_1 r_1}{x_1 r_1 + x_2 r_2}, \quad \varphi_2 = \frac{x_2 r_2}{x_1 r_1 + x_2 r_2}, \quad \theta_1 = \frac{x_1 q_1}{x_1 q_1 + x_2 q_2}, \quad \theta_2 = \frac{x_2 q_2}{x_1 q_1 + x_2 q_2}$$

Δu_{12} , Δu_{21} 는 UNIQUAC 가변 매개 변수이고, z 는 배위수를

나타낸다. 배위수 z 는 10으로 두었다.

Wilson 모델은 다음 식과 같다.

$$\ln \gamma_1 = -\ln(x_1 + \Lambda_{12}x_2) + x_2 \left(\frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12}x_2} - \frac{\Lambda_{21}}{\Lambda_{21}x_1 + x_2} \right)$$

여기서 Λ_{ij} 는 이성분 상호 작용 매개 변수로 다음과 같은 식으로 표현된다.

$$\Lambda_{12} = \frac{v_2}{v_1} \exp\left(-\frac{\lambda_{12} - \lambda_{11}}{RT}\right), \quad \Lambda_{21} = \frac{v_1}{v_2} \exp\left(-\frac{\lambda_{21} - \lambda_{22}}{RT}\right)$$

$$\Delta\lambda_{12} = \lambda_{12} - \lambda_{11}, \quad \Delta\lambda_{21} = \lambda_{21} - \lambda_{22}$$

$\Delta\lambda_{12}$, $\Delta\lambda_{21}$ 는 Wilson 가변 매개 변수이다.

부록B. 분자 동역학 모사를 통한 복잡한 물질의 용해도 매개변수의 예측

응집 에너지는 용액계에서 이웃하는 분자 사이에 분자 간 상호작용, 정전기적 상호작용, 반 데르 발스 상호작용, 그리고 수소 결합 등의 결합력이 복합적으로 작용하여 나타나는 전체 인력을 나타낸다[98]. 이는 원자 또는 분자를 무한히 멀어지게 하여 포텐셜 에너지가 0이 되도록 만드는데 필요한 전체 에너지와 같다. 응집 에너지에 대한 지식은 용해도, 녹는점과 같은 물질의 물리적 특성을 이해하고 두 물질 간의 상호작용을 예측하는데 필수적이다. 응집 에너지 밀도는 응집 에너지가 세기 변수화 되어 단위 부피당 액체 1몰이 기화하는데 필요한 에너지를 나타내고 수식으로는 다음과 같이 정의된다[98, 99].

$$\delta = (CED)^{1/2} = \left[\frac{\Delta E_v}{V_m} \right]^{1/2} = \left[\frac{\Delta H_v - RT}{V_m} \right]^{1/2} \quad (B.1)$$

여기에서 ΔE_v 는 기화에 의한 내부 에너지의 변화, ΔH_v 는 기화 엔탈피, V_m 은 기화 온도에서 액체의 몰 부피, R 은 기체 상수, T 는 절대 온도를 나타낸다.

용해도 매개변수는 식 B.1과 같이 응집 에너지 밀도의 1/2승과 같기 때문에 앞서 언급했던 여러 상호작용에 대한 정보를 가지고 있다. 그래서 그 동안 용매와 고분자의 상호작용을 다루는 여러 산업의 공정에서 중요하게 사용되어왔다. 그리고 현재는 열가소성 폴리머의 환경 균열성 제어, 카본 블랙과 같은 안료의 분산 제어, 고분자의 용해도에 따라 반응하는 인공 코의 개발[100], 탄소 나노튜브와

버키볼(buckyball)의 용해도 및 분산 특성의 이해, 여러 용매를 섞어 원래의 용매와 같은 용해도 매개변수를 가지는 더 안전하고 저렴한 새로운 용매의 개발과 같은 응용 영역까지 그 사용이 널리 확장되고 있다. 또한, 승화 압력과 액체 밀도와 같은 사용 가능한 실험 데이터가 부족할 때 용해도 매개변수를 이용하여 수소 결합 매개변수를 regression한다[101].

용해도 매개변수를 구하는 방법은 열량 측정을 통해 기화열을 측정하는 방법이나 기체 크로마토그래피를 이용하는 방법 등 여러 가지가 있지만[102-106], 그 중에서 그룹 기여법이 가장 대중적으로 사용되고 있다. 하지만 그룹 기여법은 반 데르 발스 힘이 우세한 단순한 분자구조를 가진 물질에 주로 적용 가능하고 수소 결합이나 원거리 상호작용(long-range interaction)을 하는 복잡한 물질은 잘 설명하지 못하는 단점이 있다.

따라서, 이 연구의 목적은 약물과 같이 수소 결합과 정전기적 상호작용을 하는 복잡한 분자 구조를 가진 물질도 정확한 용해도 매개변수를 측정할 수 있도록 분자 동역학 모사 방법을 개발하여 모사를 진행하고, 이를 기존의 그룹 기여법으로 구한 값과 비교해보는 것이다.

그룹 기여법 그룹 기여법을 통한 물질들의 용해도 매개변수는 Marrero-Gani, Constantinou-Gani, Joback-Reid, Wilson-Jasperson, Hoftyzer-Van Krevelen, Hoy 방법들[107-112]을 사용하여 계산하였다.

결과 및 고찰 298.15 K 조건에서 여러 그룹 기여법을 사용해 얻은 용해도 매개변수 값을 표 B.1, B.2에 나타내었다. 표 B.1에서 알 수 있듯이, 순수한 알코올의 경우 서론에서 언급한 것처럼 구조가 간단하기 때문에 그룹 기여법으로 용해도 매개변수를 모두 구할 수 있었다. 그리고 그룹 기여법에 이용될 매개변수를 결정할 때 순수한 알코올이 sample에 포함되어 있었기 때문에 그룹 기여법으로 구한 용해도 매개변수 값은 정확한 값일 것으로 예상된다[107]. 표 B.2를 보면, 약물의 경우 구조가 복잡하기 때문에 그룹 기여법으로 용해도 매개변수를 구할 수 없는 경우가 많았으며 값을 구할 수 있었다고 해도 그룹 기여법이 복잡한 구조의 물질에 대해서 일반적으로 보여주듯이 실제보다 크게 예측했을 것으로 예상된다.

Production stage에서 298.15 K 조건에서 NVT 모사를 수행한 뒤 얻은 용해도 매개변수 값을 그룹 기여법과 비교해보면 표 B.3, B.4와 같다.

표 B.3을 보면 순수한 알코올의 경우 예상대로 그룹 기여법으로 구한 용해도 매개변수와 분자 동역학 모사로 구한 용해도 매개변수가 거의 같은 값을 가진다. 이로 미루어보면, 간단한 구조의 물질은 그룹 기여법으로 용해도 매개변수를 구해도 믿을 수 있는 값을 얻을 수 있다는 것을 알 수 있다.

표 B.4를 보면 IPBC의 경우 그룹 기여법으로 용해도 매개변수를 구할 수 없었기 때문에 비교가 불가능하지만 나머지 물질들은 예상대로 분자 동역학 모사로 구한 값이 그룹 기여법으로 구한 값보다 작음을 알 수 있다. 트리클로산과 트리클로카반의 경우 값에 차이가 있지만 어느 정도 유사함을 보이는 반면, 살리실산의 경우 그룹 기여법으로 구한

표 B.1 그룹 기여법으로 구한 순수한 알코올의 용해도 매개변수 (MPa^{0.5})

substances	ethanol	1-propanol	1-butanol	1-pentanol	1-hexanol	1-heptanol
δ_{Hansen}	26.522	24.597	23.198	21.928	21.040	20.518

표 B.2 그룹 기여법으로 구한 약물의 용해도 매개변수 (MPa^{0.5})

substances	$\delta_{\text{Marrero - Gani}}$	$\delta_{\text{Constantinou - Gani}}$	$\delta_{\text{Joback - Reid}}$	$\delta_{\text{Wilson-Jasperson}}$	$\delta_{\text{Hofsteyer - Van Krevelen}}$	δ_{Hoy}
triclosan	24.335	×	×	×	25.401	24.150
IPBC	×	×	×	×	×	×
salicylic acid	25.479	25.995	×	×	23.749	25.774
triclocarban	×	×	×	×	21.878	23.681

표 B.3 그룹 기여법과 분자 동역학 모사로 구한 순수한 알코올의 용해도 매개변수의 비교 (MPa^{0.5})

substances	ethanol	1-propanol	1-butanol	1-pentanol	1-hexanol	1-heptanol
δ_{MD} simulations	26.241 ₁₁₂	24.217 ₁₁₆	23.066 ₁₂₀	21.995 ₁₀₅	21.631 ₁₃₅	20.779 ₁₀₉
δ_{Hansen}	26.522	24.597	23.198	21.928	21.040	20.518

표 B.4 그룹 기여법과 분자 동역학 모사로 구한 약물의 용해도
매개변수의 비교 (MPa^{0.5})

substances	$\delta_{\text{Marrero}} - \text{Gani}$	$\delta_{\text{Constantinou}} - \text{Gani}$	$\delta_{\text{Joback}} - \text{Reid}$	$\delta_{\text{Wilson-Jasperson}}$	$\delta_{\text{Hofstetzer - Van Krevelen}}$	δ_{Hoy}	δ_{MD} simulations
triclosan	24.335	×	×	×	25.401	24.150	22.406 ₇₆
IPBC	×	×	×	×	×	×	17.484 ₁₃₀
salicylic acid	25.479	25.995	×	×	23.749	25.774	18.614 ₂₁₉
triclocarban	×	×	×	×	21.878	23.681	21.869 ₁₀₇

용해도 매개변수 값에 비해 분자 동역학 모사로 구한 값이 다소 낮은 값을 가진다. 이러한 차이는 그룹 기여법이 복잡한 구조의 물질을 예측할 때 일반적으로 실제 값보다 크게 예측하는 점도 기여를 하겠지만 보다 큰 이유는 그룹 기여법이 잘 설명하지 못하는 수소 결합이 우세한 정도에서 기인한다고 할 수 있다. 그림 B.1, B.2, B.3을 보면 살리실산은 트리클로산과 트리클로카반에 비해 훨씬 많은 수소 결합이 존재한다. 전체 용해도 매개변수에 대한 정전기적 상호작용(δ_{elec})과 반 데르 발스 상호작용(δ_{vdW})의 에너지 기여를 정량적으로 표시하면 표 B.5, B.6과 같다. 이러한 부분 용해도 매개변수는 물질에 작용하고 있는 분산력과 극성 힘의 상대적인 세기를 각각 나타낸다. 표 B.5, B.6을 보면 알코올과 살리실산은 정전기적 상호작용이 전체 용해도 매개변수에 중요한 역할을 하는 반면, 나머지 물질들은 반 데르 발스 힘이 용해도 매개변수에 주요한 기여를 하는 것을 알 수 있다. 서론에서 언급했듯이 그룹 기여법은 정전기적 상호작용을 잘 설명하지 못하기 때문에 그 기여가 높을수록 분자 동역학 모사로 구한 용해도 매개변수 값보다 크게 예측하게 된다. 따라서, 트리클로산과 트리클로카반보다 살리실산의 용해도 매개변수 값의 차이가 더 크다.

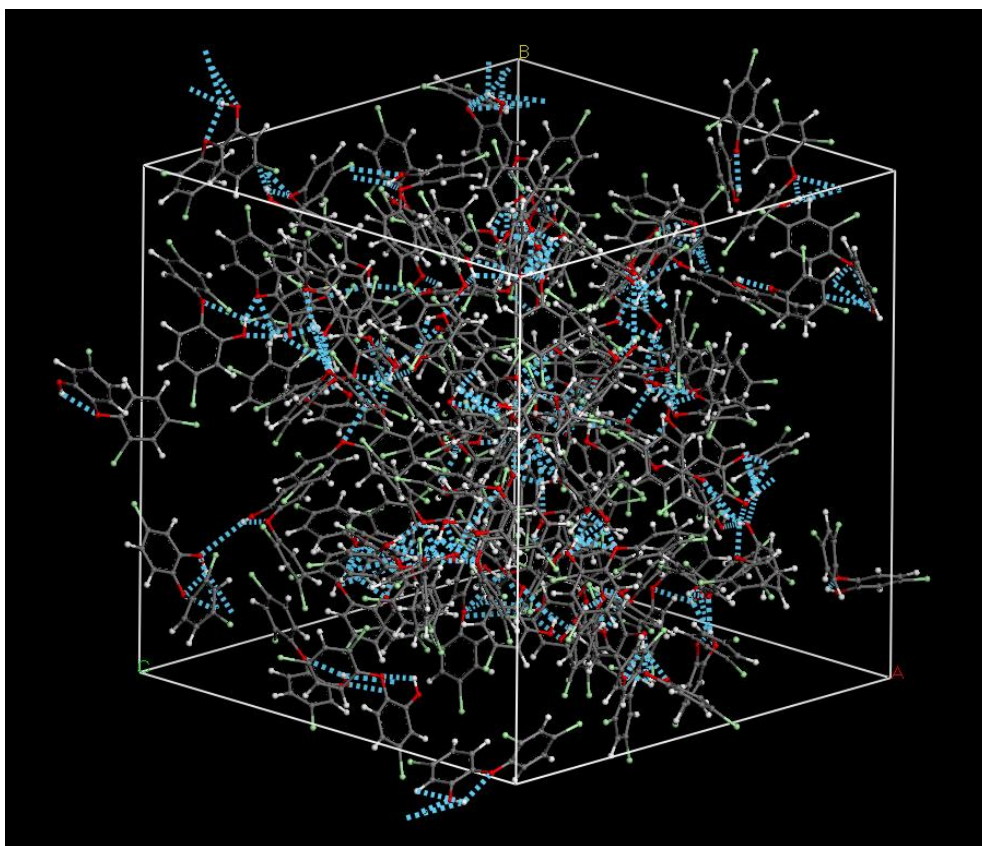


그림 B.1 트리클로산의 수소 결합 네트워크를 보여주는 trajectory frame

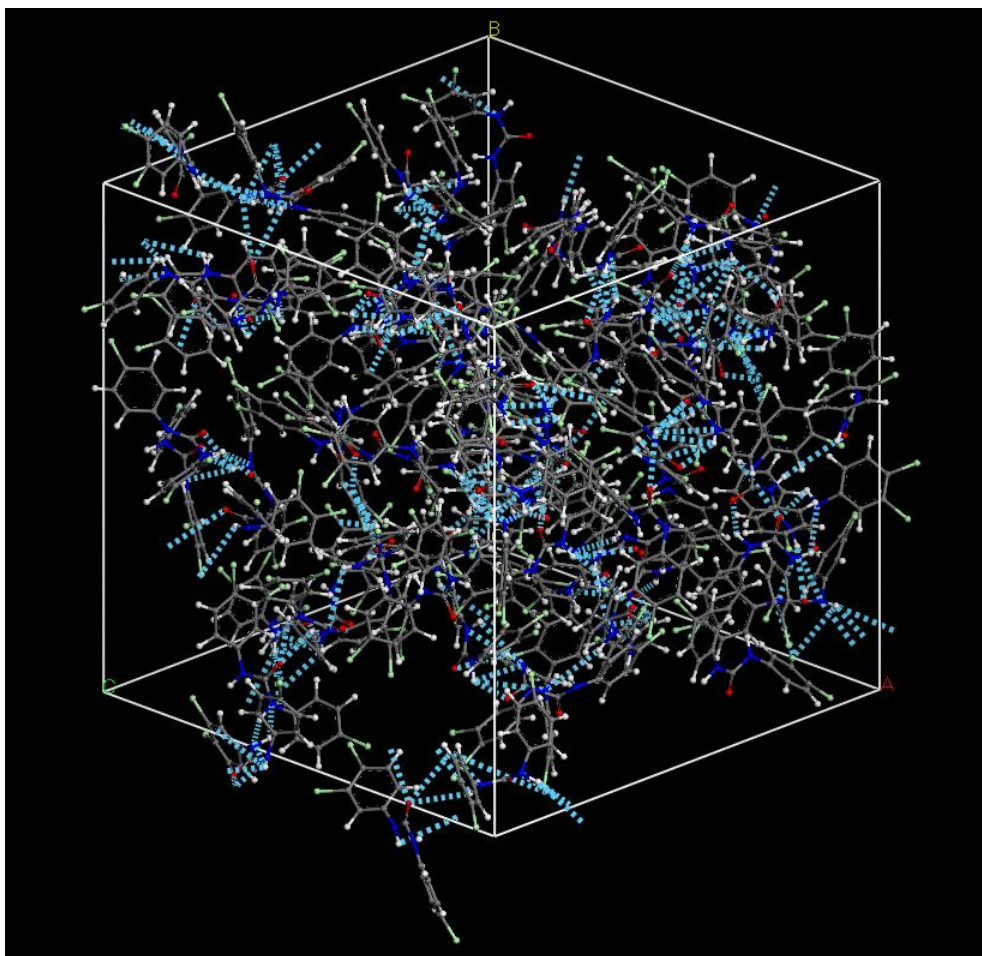


그림 B.2 트리클로카반의 수소 결합 네트워크를 보여주는 trajectory frame

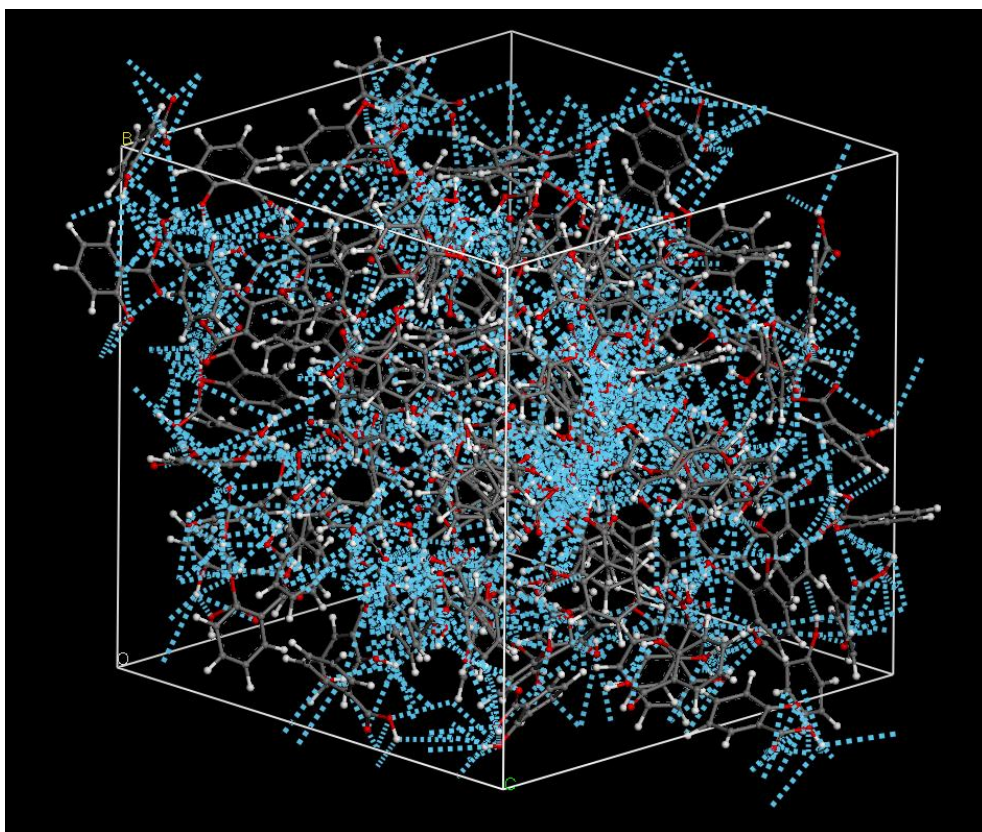


그림 B.3 살리실산의 수소 결합 네트워크를 보여주는 trajectory frame

표 B.5 알코올의 전체 용해도 매개변수에 대한 정전기적 상호작용 (δ_{elec})과 반 데르 발스 상호작용 (δ_{vdW})의 기여 (MPa^{0.5})

substance	ethanol	1-propanol	1-butanol	1-pentanol	1-hexanol	1-heptanol
Δ_{vdW}	12.512 ₂₅₀	13.829 ₁₉₇	14.456 ₁₆₀	14.678 ₁₅₄	15.244 ₁₄₅	15.219 ₁₃₃
$\delta_{electrostatic}$	23.094 ₁₉₃	19.889 ₂₀₅	17.977 ₂₁₃	16.378 ₁₉₅	15.389 ₂₇₀	14.180 ₂₂₁

표 B.6 약물의 전체 용해도 매개변수에 대한 정전기적 상호작용 (δ_{elec})과 반 데르 발스 상호작용 (δ_{vdW})의 기여 (MPa^{0.5})

substances	triclosan	IPBC	salicylic acid	triclocarban
Δ_{vdW}	20.588 ₈₃	16.853 ₁₃₄	13.164 ₂₇₆	20.804 ₁₀₆
$\delta_{electrostatic}$	8.864 ₂₀₂	4.651 ₁₃₂	13.159 ₁₅₅	6.748 ₁₂₄

Abstract

Modeling for Solid–Liquid Equilibrium Phase Behavior of Drugs in Alkanols

Junhyuk Lim

School of Chemical and Biological Engineering

The Graduate School

Seoul National University

Solid–liquid phase equilibrium data are widely used in many industrial processes, and also play a critical role in designing such processes. However, there are still needs of more reliable solid–liquid phase equilibrium data and calculation models.

In this research, we measured solubility of a drug in pure solvents of ethanol, 1–propanol, 1–butanol, 1–pentanol, 1–hexanol and 1–heptanol. The result was correlated by using NRTL, UNIQUAC and Wilson model. Experimental result matched well with all these three activity coefficient models.

We propose a simple and analytic term which yields a solid–fluid transition when coupled with a lattice based equation of state (EOS). This equation is based on the theories of Heidemann and Prausnitz

which consider solid state as strong association of molecules, and additional attraction term was adopted to show the strength of the association. Probability function in Veytsman statistics was modified and extended in this work. Extended Veytsman statistics was combined with Quasi-chemical nonrandom Lattice Fluid equation of state (QLF) to explain all three states of solid, liquid and gas. Melting pressure, sublimation pressure and vapor pressure of pure solid and solid-liquid equilibration was calculated using this new equation of state, and it provided reliable results.

We predict density and solubility parameter using molecular dynamics simulation since solid state property data are scarce. Simulated density agree with the values in literatures. It was also confirmed that we could get the solubility parameter even more closely than using group contribution method.

Keywords : Solid-Liquid phase equilibria, Drugs, Alcohols, QLF • QALF equation of state, Veytsman statistics, Molecular dynamics simulation

Student Number : 2009-21022

감사의 글

감사의 글을 쓰기에 앞서 아련하고 벅찬 감정들이 교차합니다. 논문의 첫 장을 써 내려갈 때에는 하루빨리 결실을 보기만을 고대하였었는데 마침표를 찍기 직전의 마음은 익히 가늠해왔던 것과 사뭇 다릅니다. 대학원 5년, 짧고도 길었던 그 시간이 논문이라는 부족하지만 벅찬 결실로 맺어집니다. 이 자그마한 결과물이 영글어지기까지 수많은 격려의 목소리와 도움의 손길들이 있었음을 기억합니다. 삶의 곳곳마다 함께하며 방향을 알려주고 힘을 북돋워 주신 당신들이 없었다면 이루어낼 수 없었음을 알기에 논문을 드리며 감사함을 전합니다.

이 글을 적을 수 있게 되기까지 부족한 저를 믿고 이끌어 주신 지도 교수님이신 김화용 선생님께 감사드립니다. 대학원 생활의 시작부터 마지막까지 제 의견을 최대한 존중 해주시면서도, 제 길을 찾지 못하고 있을 때면 유능한 연구자이자 인생 선배로서 넉넉한 가슴으로 받아주시고 늘 편안한 웃음으로 자상하게 지도해 주셨습니다. 선생님을 본받아 학문적으로나 인격적으로 더 성숙할 수 있도록 항상 노력하겠습니다. 그리고 논문 심사 과정에서 지도 편달을 아끼지 않으신 심사위원님들께도 감사드립니다. 논문의 큰 틀을 잡아주시면서 연구의 의의를 생각하게 해주시고 미처 생각해보지 못한 부분들에 대해 솔직하고 냉철하게 지적해주신 윤인섭 교수님, 학부장으로서 바쁘신데도 부족한 내용을 조금 더 치밀하게 다듬을 수 있도록 도와주시고 학위 논문 작성의 기본에 대해 알려주신 이윤우 교수님, 멘토이자 인생 선배로서 학문적 조언과 정서적 지지를 함께 건네주신 롤모델 신문삼

교수님, 자상한 태도로 돌봐주시고 예리한 시각으로 가르침을 주셨던
신현용 교수님, 진심으로 감사드립니다. 마지막으로 진로에 대해 고민할
때, 얼굴도 잘 모르는 후배가 불쑥 보낸 메일에 그토록 자세하고 애정
어린 답변을 해주시고 많은 도움을 주신 이종천 선배님과 고체
상태방정식 연구를 하겠다고 갑작스럽게 찾아갔음에도 항상 웃는 얼굴로
함께 고민해주시고 많은 도움 주신 이주호 선배님께 감사드립니다.

연구실 생활하는 데 있어서 많은 가르침을 주신 장성현 선배님,
변정연 선배님, 신정인 선배님, 오경실 선배님, 이용진 선배님, 윤용주
선배님, 조동우 선배님, 주민철 선배님, 민세련 선배님께 감사드립니다.
선배님들께서 어려운 고비마다 현명하고 애정 어린 조언을 해주셨기에
지금의 제가 있음을 잘 알고 있습니다. 그리고 동료라는 이름으로 다
담을 수 없을 만큼 힘이 되고 가장 힘든 때 가장 큰 위로가 되어 준
연구실 동기들과 후배들, 권정민, 김병현, 김학민, 이혜진 누나, 임태현
형, 형성훈에게 감사하며, 우리 각자가 꿈꾸는 삶에 더 가까워질 수
있게 되기를 기원합니다. 놓아버리거나 달아나지 않을 수 있도록 서로의
기쁨과 고통을 공유하였던 친구들, 과거를 그리거나 미래를 꿈꾸지
않고도 행복할 수 있도록 도와주었던 소중한 사람, 혜진이에게도
고마움을 전하고 싶습니다.

저를 변함없이 사랑하고 지지해 주시고 경험에서 우리나라오는 조언을
해주시는 부모님과 부족한 손주를 최고라 여겨주시는 할머니,
하늘나라에서 지켜보고 계실 할아버지께 부끄럽지 않은 사람이 되고
싶습니다. 저는 신의 존재를 믿지 않지만, 만약 제 삶에도 신이 있다면
당신들과 같을 것입니다.

다시는 돌아올 수 없는 서른하나의 겨울을 지나고 있습니다.

위태롭고 두려웠던, 그러나 그만큼 많이 성장할 수 있었던 지난 5년의 시간이 더욱 큰 의미를 가질 수 있도록 살아나가고자 합니다. 멀리 돌아서 가더라도 치열하게 고민하고, 도망치기보다 담대하게 맞서는 삶을 살고 싶습니다. 그 과정에서 제가 실낱같은 용기를 놓지 않을 수 있도록 도와주신 분들께 감사드립니다.

2014년 2월 관악에서

임 준 혁 드림